

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU POUVOIR ANTICOMPLÉMENTAIRE
DES SÉRUMS HUMAINS
DANS LES RÉACTIONS SYPHILITIQUES
UTILISANT LES ANTIGÈNES
CARDIOLIPIDIQUES CLASSIQUES**

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 29 Novembre 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gaston DAYOT

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Médecine Aéronautique

Diplômé de Sérologie

Licencié ès-Sciences

Né le 24 Juillet 1929, à GAILLARD (Hte Savoie)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Editeurs
42, quai Gailleton, 42

1955

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU POUVOIR ANTICOMPLEMENTAIRE
DES SERUMS HUMAINS
DANS LES REACTIONS SYPHILITIKES
UTILISANT LES ANTIGENES CARDIOLIPIDIQUES
CLASSIQUES

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU POUVOIR ANTICOMPLÉMENTAIRE
DES SÉRUMS HUMAINS
DANS LES RÉACTIONS SYPHILITIQUES
UTILISANT LES ANTIGÈNES
CARDIOLIPIDIQUES CLASSIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 29 Novembre 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gaston DAYOT

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Médecine Aéronautique

Diplômé de Sérologie

Licencié ès-Sciences

Né le 24 Juillet 1929, à GAILLARD (Hte Savoie)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

1955

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen M. HERMANN. | Doyen honoraire M. J. LEPINE.
Assesseur. M. J. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL,
LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.	MM. FROMENT.
Clinique médicale B.	P. RAVAUULT.
Clinique chirurgicale A.	SANTY.
Clinique chirurgicale B.	WERTHEIMER.
Clinique ophtalmologique.	BONNET.
Clinique urologique.	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.	DUFOURT.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.	GATE.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.	SEDALLIAN.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.	GUILLEMINE.
Clinique gynécologique.	POLLOSSON.
Clinique obstétricale.	PIGEAUD.
Clinique stomatologique.	DUCLOS.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.	BERNHHEIM.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	MAYOUX.
Physiologie.	HERMANN.
Anatomie pathologique.	J.-F. MARTIN.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie.	PONTHUS.
	(détaché à Beyrouth)
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie.	CHAMBON.
Pathologie générale et expérimentale.	JOSSERAND.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.	DELORE.
Anatomie.	GABRIELLE.
Pathologie interne.	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale.	ENSELME.
Pathologie chirurgicale.	MALLET-GUY.
Histologie.	NOEL.
Pharmacie galénique et matière médicale.	REVOL.
Médecine du travail.	BOURRET.
Thérapeutique.	LEVYRAT.
Hygiène et action sanitaire et sociale.	SOHIER.
Biologie médicale et pharmacodynamie.	JOURDAN.
Botanique et cryptogamie.	NETIEN.
Propédeutique chirurgicale.	BERTRAND.
Chimie analytique pharmacutique.	BADINAND.
Pharmacie et pharmacologie.	DREVON.
Médecine légale et déontologie.	ROCHE.
Parasitologie et pathologie exotique.	X...



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique. M. BANSSILLON. | Physique biologique M. BERGER.

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Parasitologie. MM. ROMAN.	Pharmacie galénique
Parasitologie. COUDERT.	et matière médicale. MM. DORCHE.
Physiologie. CIER J.-F.	Anatomie. DUROUX.
Physiologie. CHATONNET	Pharmacie et Pharmacologie
Chimie biologique	Hygiène. CIER André.
et médicale CREYSEL R.	Anatomie pathologique BENAZET.
Bactériologie. BERTOYE A.	Chimie organique
	et Toxicologie PERROT L.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale . MM. GALY.	Ophtalmologie. MM. PAUFIQUE.
Pathologie médicale GONIN.	Obstétrique. MAGNI N.
Pathologie médicale GUINET.	Obstétrique. MATHIEU J.
Pathologie médicale PONT.	Obstétrique. BURTHIAULT.
Pathologie médicale VIGNON.	Oto-rhino-Laryngologie. GIGNOUX.
Pathologie médicale REVOL.	Dermato-Vénérologie THIERS.
Pathologie médicale TRAEGER.	Urologie PERRIN.
Pathologie chirurgicale	Neuro-Chirurgie. LECUIRE.
Pathologie chirurgicale	Orthopédie MARION Joseph.
Pathologie chirurgicale	Stomatologie FREIDEL.
Pathologie chirurgicale	Electro-Radiologie PAPILLON.
Pathologie chirurgicale	Pédiatrie et Puériculture. FRANÇOIS.
Pathologie chirurgicale	Thérapeutique BRETTE.
Pathologie chirurgicale	Maladies infectieuses. MONNET.

CHARGE DES FONCTIONS D'AGREGE

Médecine légale. M. COLIN.

CHARGES DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES - AGREGE

Histologie. M. DUMONT Louis. | Physique biologique. M. MORET.

LES EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. SOHIER ; *Assesseurs* : MM. THIERS,
BENAZET et TRAEGER.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA GRAND-MERE

A MA MERE ET A MON PERE

Puissent-ils trouver ici, avec la récompense de leurs sacrifices, l'expression de ma reconnaissance et de mon affection.

A MA FEMME

A MA SŒUR ET A MON FRERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES ONCLES ET A MES TANTES

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOHIER

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon

Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a inspiré cette thèse.

Nous le remercions du précieux enseignement reçu dans son service et de la confiance qu'il a bien voulu nous accorder.

Nous le prions d'accepter l'hommage de notre respectueuse admiration.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ THIERS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRAEGER

Hommages respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. BENAZET

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

Nous sommes très sensible à la bienveillance avec laquelle il nous a guidé dans l'élaboration de cette thèse.

En maintes circonstances, il a fait preuve, à notre égard, d'une amabilité et d'une délicatesse qui nous ont profondément touché.

Qu'il soit assuré de notre très respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT OLIVIER
Spécialiste des Hôpitaux Militaires

Avec toute notre gratitude.

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT BELZ
Spécialiste des Hôpitaux Militaires

Nous lui savons gré de sa souriante
bienveillance et nous le remercions pour
le stage heureux que nous avons passé
dans son service.

A MONSIEUR LE MÉDECIN CAPITAINE REBOUL
Assistant des Hôpitaux Militaires

Nous le remercions de nous avoir
fourni, avec la plus grande amabilité,
des documents pour l'élaboration de cette
thèse.

Qu'il soit assuré de notre respectueux
dévouement.

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
ET DES HÔPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL GIRAUD

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

*Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A MONSIEUR LE MÉDECIN COLONEL RETAT

*Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes
et Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire*

A MONSIEUR LE MÉDECIN CAPITAINE THALABARD

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

A MESSIEURS LES MÉDECINS CAPITAINES

FELIX et VERGEZ

Assistants des Hôpitaux Militaires

INTRODUCTION

On sait que toutes les réactions de déviation du complément reposent sur la comparaison du tube-réaction contenant l'antigène avec le tube-témoin sans antigène ; il n'est permis d'interpréter une réaction comme positive ou négative que si l'hémolyse est totale dans le tube-témoin. Dans le cas contraire, la réaction est illisible et le sérum expertisé est dit anticomplémentaire.

Un sérum anticomplémentaire est par conséquent un sérum qui absorbe ou neutralise l'alexine en l'absence d'antigène et qui s'oppose ainsi à l'hémolyse des globules rouges sensibilisés.

Nous nous proposons, et notre ambition est bien modeste, de faire une revue générale des connaissances actuelles relatives aux sérums anticomplémentaires humains. Après avoir rappelé quelques données essentielles sur le C', nous étudierons, sur les plans sérologique, clinique et physico-chimique, les différents types de pouvoir anticomplémentaire que peuvent présenter ces sérums.

Nous aurions désiré apporter une contribution plus personnelle à l'étude de cette question qui touche à bien des problèmes de la biochimie moderne ; mais des difficultés matérielles nous ont empêché de le faire.

HISTORIQUE

Les premiers travaux relatifs au pouvoir anticomplémentaire des sérums humains datent du début de ce siècle.

C'est, en effet, en 1901, que Neisser et Döering rapportèrent l'observation d'un sérum qui avait été prélevé chez un malade urémique et qui présentait, inactivé, un pouvoir antihémolytique sur un système comprenant le même sérum à l'état frais et une suspension à 5 % des globules rouges de lapin sensibilisés.

En 1902, Neisser et un autre de ses collaborateurs, Friedemann [103], précisèrent que la température de 56° était nécessaire au développement de ce pouvoir inhibiteur, alors que le C' ⁽¹⁾ était déjà détruit à 51°. Pour ces auteurs, la chaleur altérait la sensibilisatrice, qui devenait incapable de réagir avec l'antigène et le complément.

Mais les travaux de Bergmann et Keuthe [9], Ehrlich et Morgenroth [25], Muir et Browning [91] montrèrent que cette interprétation était erronée : en effet, si l'on adsorbe la sensibilisatrice d'un sérum donné sur des globules rouges homologues, on constate qu'un chauffage ultérieur à 56° détermine encore l'apparition d'une activité inhibitrice. Par contre, ces auteurs purent démontrer que l'inhibition jouait sur le complément, « le sérum antagoniste mettant obstacle à la fixation de l'alexine sur les éléments sensibilisés ».

Le pouvoir antihémolytique que présentaient certains

(1) Lire désormais : complément.

sérums inactivés était donc, en fait, un pouvoir anti-complémentaire ⁽¹⁾.

Ehrlich et Sachs [26] pensaient que la chaleur transformait le complément en un « complémentotoïde », dont l'affinité pour les hématies sensibilisées était plus grande que celle du complément lui-même. Bergmann et Keuthe [9] penchaient plutôt vers l'hypothèse selon laquelle la responsabilité de l'effet inhibiteur revenait à une substance, thermostable et non dialysable, qui se trouvait engagée dans un complexe « complément-anticomplément » ; la chaleur, en détruisant le complément, dissociait ce complexe et permettait à l'anticomplément de manifester ses propriétés antihémolytiques.

Noguchi, 1906 [104], quant à lui, accusait certains lipoïdes sériques ; en effet, par extraction à l'éther et fractionnement par le benzol et l'acétone, il avait obtenu, à partir d'un sérum normal, une fraction, insoluble dans l'acétone, qui se comportait comme une antily sine et qu'il nomma « protectine ». Il admettait que cette protectine était libérée à une température voisine de 50°. Son activité disparaissait, cependant, à 90°, soit parce qu'elle se transformait en un composé plus stable, soit parce qu'elle était alors masquée par la formation de nouveaux corps, les antily sines, qui favorisaient l'hémolyse.

Du point de vue clinique, Bergmann et Keuthe [9] montrèrent que ce pouvoir anticomplémentaire des sérums inactivés n'était pas le propre des états urémiques, puisqu'ils eurent l'occasion de l'observer dans les maladies les plus diverses : pneumonies, carcinomes, néphrites aiguës et chroniques, purpura, leucémies, etc...

Leurs résultats furent d'ailleurs confirmés par Ranzi, 1906 [121], Landsteiner, Müller et Peetzl, 1907 [68], Kraus et Volk, 1907 [63].

En 1908, Bordet et Gay constatèrent que le sérum humain normal présentait lui-même un pouvoir empêchant sur

(1) Par abréviation : P.A.C. ; A.C. : anticomplémentaire.

l'absorption de l'alexine par les complexes antigène-anti-corps. En effet, l'hémolyse de globules rouges faiblement sensibilisés, si elle est possible dans l'eau physiologique, ne se produit pas dans une solution qui contient du sérum humain. « Cette influence, écrivait Bordet [12] est due aux matériaux albuminoïdes du sérum qui tendent à maintenir l'alexine dans un état plus marqué de suspension ou de dissémination ».

Mais certains auteurs insistèrent bientôt sur la fréquence des réactions franchement anticomplémentaires dans les sérums syphilitiques. Il faut citer en particulier les travaux de Bauer, 1908 [5], Hecht, 1909 [45], ceux de Ehrmann et Stern, 1910 [27] et ceux de Trinchese, 1913 [154]. Ce dernier affirmait que le P.A.C. des sérums syphilitiques était dû à des antigènes circulants (tréponème ou fractions de tréponème) et il pensait prouver cette assertion en réalisant des réactions de Bordet-Wasserman dans lesquelles il remplaçait l'antigène classique par du sérum syphilitique anticomplémentaire.

Mandelbaum, 1918 [85], Gloor et Klinger, 1920 [37], Renaud, 1920 [122], Mackenzie et Marshall, 1932 [84], Hayes et Sachs, 1940 [43] et Lighter, 1953 [78] ne firent qu'ajouter, aux données précédentes, certaines précisions que nous verrons tout au long de notre étude.

Plus intéressantes sont les recherches des auteurs qui, entre 1910 et 1940, étudièrent les propriétés du pouvoir anticomplémentaire des sérums humains en fonction de ses modalités d'apparition. C'est en effet grâce à elles qu'il a été établi une classification des différents types d'inhibition.

En 1910, Friedemann [31] attira l'attention sur le pouvoir anticomplémentaire des euglobulines sériques : préparées par relargage, ces euglobulines présentaient une activité antialexique élevée, qui disparaissait par chauffage à 56° et qui, dans certaines conditions expérimentales, était atténuée par addition d'albumines.

Ces résultats furent confirmés par Zinsser et Johnsson, 1911 [168], qui en montrèrent toute l'importance. Pour

la première fois, ils décrivirent, en effet, le pouvoir anti-complémentaire naturel thermolabile et émirent l'hypothèse qu'il était lié aux euglobulines de Friedemann.

Ils eurent également le mérite d'étudier l'activité inhibitrice qui se développait dans les sérums, sous l'action du vieillissement et qui, d'après eux, disparaissait par chauffage à 56°, pendant 15 minutes seulement.

Dans les années suivantes, le P.A.C. naturel et le P.A.C. de vieillissement ont fait l'objet des travaux de Kolmer et Trist, 1916 [60], Kyutoku, 1919 [65], Auguste, 1934 [3] et de Nattan-Larrier et ses collaborateurs, 1937-1938 [94, 96, 100, 101].

Hara, 1913 [42] et Kyutoku, 1919 [65] signalèrent que les cultures microbiennes présentaient un effet inhibiteur sur l'hémolyse immunologique. Ces « antilysines » étaient généralement thermolabiles et solubles dans l'éther. Leurs recherches furent complétées par celles de Bender, 1932 [8].

Bender affirmait que le pouvoir anticomplémentaire des sérums humains était dû essentiellement aux contaminations du sérum, contaminations soit chimiques, soit bactériologiques. Si cette théorie ne fut pas retenue, elle eut au moins le mérite d'inspirer les travaux de Vohwinkel, 1935 [162] et de Orsos, 1936 [107]. Ces auteurs précisèrent les causes exogènes de l'inhibition hémolytique et décrivirent ainsi un P.A.C., que Vohwinkel appela artificiel.

Quelques années plus tard, dans toute une série de publications, parues dans les comptes rendus de la Société de Biologie, Nattan-Larrier et ses collaborateurs mirent la dernière main à la classification entreprise par Zinsser et Johnsson, en établissant une véritable ligne de démarcation (température de 56°) entre le P.A.C. naturel thermolabile et le P.A.C. qui apparaît sous l'action de la chaleur et qui, par un abus de langage, est dit thermostable.

Les différents types de pouvoir antialexique que présentent les sérums humains peuvent être classés, par conséquent, de la façon suivante :

I. — P.A.C. autonome.

— des sérums frais :

- a) P.A.C. naturel-thermolabile ;
- b) P.A.C. thermostable.

— des sérums vieillis.

II. — P.A.C. artificiel.

Parallèlement aux travaux sérologiques que nous venons de rapporter, de nombreuses recherches physico-chimiques ont été faites depuis les premières expériences de Noguchi, 1906 [104] et de Friedeman, 1910 [31].

Mais, jusqu'en 1940, aucun résultat vraiment nouveau n'avait été acquis, malgré les travaux de Gloor et Klinger, 1920 [37], Freund et Magnus-Lévy, 1932 [32], Auguste, 1934 [4], Gutman et Williams, 1936 [41] et ceux de Jersild et Pedersen, 1938 [52].

Les recherches, entreprises de 1940 à 1955, se sont révélées plus fructueuses. Olhagen, 1945 [106], qui consacra sa thèse à l'étude des sérums présentant un PAC thermostable, démontra que ce type d'activité inhibitrice était lié à une pseudoglobuline anormale, la pseudoglobuline γ_x . Gelperin, 1954 [34] pense, au contraire, qu'il est sous la dépendance d'une véritable réaction immuno-logique antigène-anticorps, étant donné qu'il est possible d'extraire, des sérums inhibiteurs thermostables, un antigène comparable, en tous points, aux antigènes cardiolipidiques classiques.

Quant au PAC thermolabile, Vargues et Labrosse, 1955 [160] ont prouvé qu'il était supporté par une γ globuline lente, l'euglobuline II de Sandor.

Notre travail est, avant tout, une mise au point. Après avoir rappelé la nature chimique et les propriétés du complément, nous envisagerons successivement chaque variété de pouvoir anticomplémentaire que peuvent présenter les sérums humains.

PREMIERE PARTIE

LE COMPLÉMENT OU ALEXINE

Les premiers travaux relatifs au complément datent, déjà, de 70 ans ; c'est, en effet, en 1886 que Fodor montra que le sérum de lapin détruisait, *in vitro*, le bacille du charbon. En 1888, Nuttall retrouva le même phénomène et constata que le pouvoir bactéricide des sérums était supprimé par un chauffage à 56° pendant une demi-heure. Büchner (1890) considéra que tous les sérums frais d'animaux renfermaient un produit diastasique thermolabile, ayant la propriété de digérer les microbes ; il le nomma alexine (du grec : défendre contre).

A cette définition, Bordet (1895) substitua celle du COMPLÉMENT, élément non spécifique, agissant après sensibilisation du germe par un anticorps spécifique. Depuis les travaux de Büchner et de Bordet, le complément a fait l'objet de recherches très nombreuses, tant sérologiques que physico-chimiques et il apparaît actuellement que le C' doit être considéré comme l'ensemble des constituants du sérum normal, qui ont la propriété de se fixer sur les complexes antigène-anticorps et éventuellement, de compléter l'action de certains anticorps par un effet lytique ou destructeur (bactériolytique, hémolytique, cytotoxique...).

Pour des raisons d'ordre pratique, on a surtout étudié le complément de cobaye ; les résultats obtenus sont valables pour toutes les espèces animales : dans l'expérience de bactéri-

riolyse du vibron cholérique, en effet, le sérum frais de cobaye peut être remplacé par du sérum de chien, de rat, d'homme, etc. Si tous n'agissent pas avec la même intensité, qualitativement ils ont la même action ; ils sont interchangeables.

CHAPITRE I

LA NATURE CHIMIQUE DU COMPLEMENT

Si l'on a pu considérer, pendant un certain temps, que l'activité complémentaire était la résultante d'un équilibre physique, colloïdal, du sérum tout entier, on sait actuellement que cette activité repose sur un substratum chimique défini, susceptible d'être isolé et fractionné.

1. — LE COMPLEMENT, COMPLEXE PROTEIQUE

Dans le chapitre suivant, nous montrerons que le complément est sensible à l'action de tous les agents qui, d'une façon ou d'une autre, dénaturent les protéines ; les oxydants, les coagulants, le chauffage, l'agitation, les variations du pH font disparaître son activité hémolytique. Plus significative encore est l'action des enzymes protéolytiques, tels que la trypsine ou la plasmine [117].

Selon Kossowitch et Cannat [61], une preuve supplémentaire de sa nature protéique est apportée par le fait qu'il peut être adsorbé sur le sulfate d'alumine B cristallisé et, ensuite, élué par l'action de la soude centinormale, l'éluat possédant les propriétés lytiques du sérum frais.

Mais le complément est une substance si fragile que l'on peut difficilement pousser très loin sa purification, en vue d'analyser sa structure. Les travaux de Heidelberger et Mayer et ceux de Pillemer et de ses collaborateurs se recoupant,

il est admis que les protéides complémentaires représentent 0,8 % du poids des protéides sériques totales.

D'après les premières expériences, les autres constituants sériques, sels, glucides et lipides, semblaient n'avoir aucun rôle dans l'activité du C'. Par précipitation des protéines par le sulfate d'ammonium et reprécipitations successives, le pouvoir alexique paraissait strictement localisé dans la fraction protidique du sérum. Mais les recherches ultérieures de Pillemer et Ecker montrèrent que certains phospholipides faisaient partie intégrante du C'.

Un certain nombre de groupements fonctionnels furent définis tant du point de vue chimique que du point de vue sérologique, si bien qu'il est difficile d'accepter encore l'opinion de Bromfenbrenner et de Noguchi (1912), selon laquelle le complément serait une substance unique. Le complément apparaît plutôt comme « l'expression de la coopération, dans le sérum frais, de plusieurs facteurs se répartissant en fractions, les uns thermolabiles, les autres thermostables » (Rondoni [131]).

2. — LE COMPLEMENT ET SES COMPOSANTS

La première tentative de fractionnement du C' remonte à Ferrata, 1907 [28]. Si le sérum frais de cobaye est dialysé de manière à précipiter la fraction globulinique la plus labile, on peut constater que ni le précipité redissous en solution saline, ni le liquide résiduel resalé ne possèdent séparément une action lytique quelconque. Par contre, le mélange de ces deux fractions fait réapparaître l'activité complémentaire.

Il fut démontré par Brand, 1907 [15] que les globules rouges sensibilisés doivent, pour pouvoir absorber l'élément qui se trouve dans le liquide résiduel, s'être unis tout d'abord avec celui que les globulines ont entraîné. Cette fraction

précipitable de C' a été appelée chaînon moyen ou central, ou mittelstück, puisqu'elle sert de trait d'union entre l'hématie sensibilisée et le second fragment de l'alexine, que l'on appela chaînon terminal ou endstück.

Nous ne rappellerons pas les expériences ultérieures qui ont permis un fractionnement plus poussé du C'. On trouvera dans la thèse d'Iline [49] une bibliographie complète des travaux parus sur ce sujet jusqu'en 1944. Depuis cette date, le travail le plus intéressant qui ait été publié est celui de Heidelberger et Mayer, 1948 [47].

Le C' a été fractionné en 4 composants, représentés par les sigles C'1, C'2, C'3 et C'4. Nous envisagerons rapidement leur nature chimique et quelques-unes de leurs propriétés.

Composant I (C'1).

Le composant I du C' est précipité par des acides, tels que l'acide carbonique ou l'acide chlorhydrique dilué. Il correspond au chaînon moyen de Ferrata et Brand, encore que ce chaînon contienne également une certaine quantité de C'3. C'est une euglobuline qui, tant à l'ultracentrifugation qu'à l'électrophorèse, apparaît comme une protéine homogène. Il se retrouve dans la fraction III2 de Cohn, qui renferme 85 à 90 % de globuline β et 10 à 15 % de globuline γ et dans laquelle on rencontre également la thrombine.

C'1 est le plus instable de tous les composants du complément ; il est déjà détruit par un chauffage de 10 minutes à 40°. Certains ions interviennent dans ce phénomène de dénaturation à doses infinitésimales : alors que les ions Cu^{++} accélèrent son inactivation, les ions Ca^{++} , au contraire, ont une action protectrice remarquable qui peut même, dans certaines conditions, se manifester de façon rétroactive.

Selon Laporte [71] et ses collaborateurs, C'1 existerait dans le sérum à l'état de « complexes actifs au sein desquels

les ions Ca^{++} joueraient un rôle prépondérant et exclusif ».

Il se fixe le premier sur les globules rouges sensibilisés et sa fixation permet celle de C'2 et C'4 [62].

Lorsqu'il est fixé, il résiste mieux à l'action de la chaleur ; il est également à l'abri des effets des ions Cu^{++} et il demeure insensible à la disparition des ions Ca^{++} .

Autre particularité : il n'est actif qu'en solution diluée ; il ne peut, en effet, se fixer sur les complexes antigène-anticorps, lorsqu'on l'utilise à forte concentration [116]. Il s'agit, selon Heidelberger et Mayer [47], d'un véritable pouvoir anti-complémentaire qui est en relation avec sa nature chimique elle-même. (Le P.A.C. des globulines est connu depuis Friedmann [31] et, comme nous le verrons, il a fait l'objet de très nombreuses études). Du point de vue pratique, cette inhibition de l'activité complémentaire par les solutions concentrées de C'1 est à l'origine des observations de Heidelberger [46], qui constate que plus on ajoute de sérum frais de cobaye, plus petite est la quantité d'azote correspondant au complément, qui se fixe sur les éléments sensibilisés.

On appelle résidu 1 ou R1 un sérum frais qui contient tous les autres composants du C', sauf C'1 ($\text{R1} = \text{C}' - \text{C}'1$). On le prépare en ajoutant au chaînon terminal de Ferrata-Brand du sérum chauffé qui apporte les composants thermostables C'3 et C'4.

Composant II (C'2).

Ce composant fut, d'abord, considéré comme une albumine. Comme les albumines, il est soluble dans l'eau distillée. En réalité, les albumines, passant en solution, entraînent une fraction des globulines et C'2 se trouve, précisément, dans ces globulines, très proches par leur taille et leur point isoélectrique des albumines proprement dites. On le retrouve dans la fraction IV de Cohn.

D'après les travaux de Pillemer et Ecker et ceux de

Heidelberger et Mayer [46], il serait uni au composant IV du complément. En effet, la fraction sérique, soluble dans

PROPRIETES DES COMPOSANTS PURIFIES DU C' DE COBAYE

Propriétés	C'1	C'2-C'4
— Type de globuline	eu	muco-eu
— $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ saturation %, 0°	37	58
— Mobilité $\times 10^5$	—2,5	—4,2
— $(\text{PO}_4)^{3-}$, pH 7,7. u. = 0,2)		
— Sédimentation S	6,4	—193
— (α) D, degrés	—29	10,3
— Hydrates de carbone %	2,7	0,2
— Fraction des protéines sériques totales %	0,6	50° (C'2)
— Température d'inactivation 30 minutes	50°	66° (C'4)

D'après Heidelberger et Mayer (1948)

le sulfate d'ammonium 2,0 ml, mais précipitant pour une concentration saline de 2,2 ml., a une activité qui correspond aux activités réunies de C'2 et C'4.

Mais les rapports qui existent entre ces deux composants ne sont pas clairs. A l'électrophorèse, le complexe C'2-C'4 apparaît, certes, comme un produit unique ; mais il n'est pas homogène à l'ultracentrifugation. Ce complexe est considéré actuellement comme une muco-euglobuline, dont les caractéristiques sont données par le tableau ci-joint ; il est dissocié par la chaleur, qui respecte C'4, mais détruit C'2, composant thermolabile disparaissant pour une température de 56° maintenue pendant 25 minutes.

Selon Kossowitch, Iline et Coulon [62], il se fixe sur les hématies sensibilisées après C'4.

C'est le composant qui existe en plus faible proportion chez l'homme. C'est donc lui, d'après le principe d'Hegedus et Greiner, qui limite le titre hémolytique du complément humain. Nous verrons ultérieurement toutes les conséquences qui peuvent découler d'une telle observation, pour le développement du pouvoir anticomplémentaire thermostable.

On obtient le résidu II ($R_2 = C' - C'_2$) en ajoutant du sérum chauffé au chaînon central de Ferrata et Brand.

Composant III (C'_3).

Ce troisième composant n'est pas de nature protéique, c'est un *phospholipide* (Pillemer et Ecker).

Il est détruit par le venin de cobra ; il est absorbé par la levure ou l'extrait de levure (Zymosan). Cette inactivation par la levure est un phénomène complexe [113] qui ne se produit qu'à 37°, à pH compris entre 6,8 et 7,8 et qui nécessite la présence de certains ions et, dans une certaine mesure, celle des autres composants du C' .

Il est thermostable : il résiste à une température de 56° prolongée pendant une demi-heure. Mais cette thermostabilité n'est que relative, puisqu'un chauffage à 60° pendant le même temps entraîne son inactivation.

Il est le composant limite du C' de cobaye.

Les travaux de Witchead, Gordon et Wormall [168] et ceux de Pillemer [116] et de ses collaborateurs ont montré qu'il accompagnait généralement les autres composants du C' : on le trouve dans le chaînon central comme dans le chaînon terminal (qui contient également C'_2 et C'_4).

Il n'intervient pour déclencher l'hémolyse que lorsque les trois autres composants sont déjà fixés sur les globules sensibilisés. On le retrouve, intact et libre, après hémolyse.

On prépare le Résidu ($R_3 = C' - C'_3$) en traitant le sérum frais par le zymozan, selon la technique de Pillemer et Ecker [113].

Composant IV (C'_4).

Les relations étroites qui unissent le quatrième composant au deuxième ont été étudiées par Pillemer et Ecker : C'_4

peut être considéré comme l'élément thermostable du complexe C'2-C'4 tel qu'il est défini par sa solubilité.

Ses caractères de thermostabilité sont à peu près les mêmes que ceux de C'3.

Il est détruit par l'ammoniaque, l'hydrazine, l'éthylamine. La meilleure technique de préparation du résidu 4 [R4] est celle de Pillemer, qui utilise l'action de l'hydrazine.

Le sérum humain, frais, traité par l'ammoniaque est anti-complémentaire pour le C' de cobaye, mais non pour le C' humain (Heidelberger et Mayer [47]).

Composants V et VI.

C'5 est détruit par le benzène (Toda et Mitsuse [152]). Il serait particulièrement résistant à la chaleur, supportant une température de 100°, sans être inactivé. Son existence, cependant, est contestée par de très nombreux auteurs.

Un sixième composant a été décrit récemment par Hélène Brumfield [17]. Il est inactivé par l'histamine et l'éthylène diamine : un sérum frais qui a été traité par l'un ou l'autre de ces deux agents contient encore tous les composants du C' connu jusqu'ici et pourtant il a perdu son activité hémolytique !

C'6 est thermostable ; il se retrouve dans le chaînon terminal de Brand. Ses rapports seraient étroits avec C'4, sans toutefois que ces deux composants puissent être confondus.

Le complément a donc pu être scindé en 6 fractions. Certaines de ces fractions doivent leur individualité autant à leur destruction élective par des substances définies qu'aux données de la chimie moderne. Il est probable que les travaux à venir compliqueront encore le problème.

Mais, après cette étude, le complément nous apparaît comme la résultante dynamique de l'équilibre qui s'établit, dans le sérum frais, entre divers groupements fonctionnels actifs, engagés dans un édifice structural complexe et fragile.

CHAPITRE II

PROPRIETES DU COMPLEMENT

L'un des caractères les plus remarquables du complément est certainement son instabilité : même lorsqu'il est placé dans les conditions physico-chimiques où s'exercent normalement ses fonctions biologiques, il s'altère très facilement et finit par perdre toute activité hémolytique. Il est, en effet, sensible à de nombreux facteurs tant physiques que chimiques ou biologiques.

I. — ACTION DES AGENTS PHYSIQUES

La température.

Une température de 56°, maintenue pendant une demi-heure, détruit le complément. Le fait est si net que Nutall, qui l'observa pour la première fois, pensait qu'il était électif ; pour cette raison, l'alexine fut d'abord considérée comme la partie thermolabile du sérum sanguin.

Cette thermosensibilité du C' est en relation avec sa nature protéique. Selon Lieberman, le chauffage modifierait le pH du sérum, et la dénaturation du complément s'expliquerait par une variation du point isoélectrique de certaines protéines ; pour Traube, le fait essentiel est une modification de la tension superficielle, alors que Nicolle incrimine un gonflement des micelles colloïdales.

C'est Lecomte du Nouy (1936) qui fit l'étude la plus approfondie des perturbations physiques qui se produisent dans un sérum à la température critique de 55-56°. Il mit en évidence de nombreuses modifications physico-chimiques, contrôlables par diverses méthodes photométriques, polarimétriques, viscométriques, tensiométriques, etc... Toutes ne sont pas exactement parallèles à l'inactivation du complément, mais toutes traduisent la dénaturation que subissent les protéines et les complexes lipo-protéiniques du sérum sanguin, sous l'action de la température.

A la suite de ces travaux, de nombreux auteurs ont essayé de préciser les effets de la chaleur sur les protéines sériques. D'après Loiseleur [80] et ses collaborateurs, la dénaturation du sérum chauffé porterait avant tout sur les rapports réciproques entre les euglobines et les autres protéines. Ardry, 1951 [1] constate que cette dénaturation se traduit à l'électrophorèse par une augmentation des globulines α et, concurremment, par une diminution de l'albumine et des globulines γ . L'étude polarographique décèle, par ailleurs, l'ouverture des ponts S-S des acides aminés soufrés.

Etudiant la précipitation des euglobulines sériques en fonction du pH, Vargues [158] pense qu'il est probable que le chauffage à 56° permet de nouvelles liaisons entre diverses protéines, les globulines γ de point isoélectrique voisin de 7 se combinant aux globulines de pH isoélectrique inférieur ou même à l'albumine, pour former des micelles de pH isoélectrique voisin de 6.

Il est certain que le C', qui est une substance fragile, ne saurait résister à de telles perturbations de l'équilibre physico-chimique du sérum sanguin.

Si la chaleur détruit le C', le froid, au contraire, le conserve. Sa période d'activité est d'autant plus longue que la température est plus basse. A — 30°, il demeure actif pendant plus de trois mois (Sirgnorini et Kircheis [145]).

Vieillessement.

Le vieillissement détruit le complément. Même lorsqu'il est conservé stérilement, dans les meilleures conditions, un sérum finit toujours par perdre son activité alexique. Cette destruction du C' a été mise sous forme mathématique par Bigger : le complément résiduel est fonction du temps écoulé, de la température et de l'origine du sérum étudié. Le C' de lapin résiste mieux que celui de cobaye (Pierret et Breton [112]) ; chez l'homme, le complément de l'adulte est plus stable que celui de l'enfant (Nattan-Larrier et Grimard [95]).

En même temps qu'il fait disparaître l'alexine, le vieillissement fait généralement apparaître, dans le sérum, un pouvoir anticomplémentaire. Il est démontré que ces deux phénomènes sont indépendants l'un de l'autre (Nattan-Larrier, Grimard et Dufour [97]) ; le complément ne se transforme pas en un complémentotoïde, comme le pensaient Ehrlich et Sachs [26], pas plus qu'il n'existe, dans le sérum frais, le complexe complément-anticomplément de Müller [92], étant donné que la richesse en alexine d'un sérum ne présente aucune corrélation avec le taux du PAC qu'il peut acquérir.

Ce pouvoir anticomplémentaire est cependant une cause d'erreur dans l'examen des sérums vieillis. Et Nattan-Larrier [95] affirme qu'il faut certainement lui attribuer l'absence d'alexine, qui s'observe dans 41 % des sérums humains conservés depuis quatre jours.

L'action du vieillissement sur le C' est diversement interprétée ; nous connaissons mal les diverses modifications physico-chimiques qui sont à l'origine de la destruction du C'. On sait seulement que le vieillissement n'agit pas sur les mêmes fractions complémentaires que la chaleur : les fractions thermostables C'3 et C'4 sont, en effet, les premières lésées [155].

Radiations.

Le complément est généralement détruit par les radiations lumineuses et ultra-violettes. L'action des rayons ultra-violets est particulièrement nette (Cluzet et Kaufmann) ; le C' est inactivé à une vitesse qui dépend de son degré de dilution au moment de l'irradiation. Les travaux sérologiques et électrophorétiques de Rocha Lagoa et Cardoso [129] ont montré que les ultra-violets détruisent la fraction C'2 du complément. Ils agiraient en scindant les liaisons peptidiques adjacentes à certains noyaux aromatiques.

Les rayons X, par contre, n'ont aucune action sur le complément, même à la dose de 112.500 r (Rocha Lagoa [128]).

Agitation.

On sait qu'il est possible de dénaturer une protéine par simple agitation. Ce phénomène est bien connu en enzymologie, où un tel traitement fait perdre toute activité à certains produits diastasiques.

Cette dénaturation de surface est également suffisante pour compromettre les propriétés biologiques du complément. En effet, l'agitation d'un sérum frais détermine plus ou moins vite une baisse notable de son activité complémentaire ; si le sérum est dilué, l'inactivation de C' est totale en deux à sept heures.

Cependant, les propriétés du C' sont retrouvées intégralement après addition d'un sérum inactivé soit par la chaleur, soit par le venin de cobra, ce qui permet de conclure que l'agitation détruit la fraction 4, C'4, du complément.

Adsorption et filtration.

Le complément est adsorbé par de très nombreuses substances : kaolin, noir animal, alumine, hydrate de fer colloïdal, mastic, amidon, gélatine, extraits d'organes, lipides, cholestérol, lécithines, globulines.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous montrerons que, dans la plupart des cas, ces phénomènes d'adsorption sont à l'origine du pouvoir anticomplémentaire des sérums humains. Ils interviendraient, d'après Bordet [12], dans toutes les réactions de fixation de C', puisque « les sensibilisatrices auraient seulement pour rôle d'intensifier l'avidité d'adsorption des antigènes ».

C'est, encore, en raison de sa tendance prononcée à l'adsorption que l'alexine franchit difficilement les bougies poreuses.

Le pH.

Le pH optimum qui convient au complément est légèrement alcalin : il se situe aux environs de 7,2. Pour des pH plus alcalins ou plus acides, l'activité complémentaire diminue ; elle disparaît au-dessus de 8,7 et au-dessous de 4,7 (Eagle et Brewer).

II. — ACTION DES AGENTS CHIMIQUES

De nombreux composés chimiques modifient les propriétés biologiques du complément. Certaines agissent brutalement en le détruisant, comme ils détruisent, d'une façon générale, toutes les protéines ; d'autres ont seulement un pouvoir inhibiteur et ne manifestent aucune activité destructrice.

Pour certaines substances, on connaît le phénomène qui est à l'origine de cette inhibition ; il s'agit le plus souvent soit d'une adsorption du complément, soit d'un blocage de certains ions essentiels à l'activité complémentaire. Mais il est d'autres substances dont le mode d'intervention est encore mal déterminé.

En vérité, la distinction est difficile entre les composés chimiques qui détruisent le C' et ceux qui ne font que l'inhiber. L'action d'un réactif donné dépend, en grande partie, de la concentration employée et de la durée pendant laquelle il demeure en contact avec le complément [86] : telle substance, le chlorure de baryum par exemple, montre à faible dose un pouvoir favorisant qui, à dose plus élevée, détruit l'alexine. De plus, il faut bien avouer que nos moyens d'investigation sont limités ; nous ne pouvons juger de l'état du C' qu'en nous basant sur ses propriétés hémolytiques. Si, par conséquent, il est impossible de se débarrasser du corps que l'on a fait agir sur le sérum frais, on ne sait pas si celui-ci agit directement sur l'alexine, en l'altérant, ou s'il inhibe seulement sa fixation ; on ne peut parler, alors, que d'une inhibition ou, d'une façon moins précise, d'un pouvoir anticomplémentaire.

En vue de résumer de très nombreux travaux et de classer des expériences disparates, on peut répartir les agents chimiques actifs sur le complément en quatre groupes :

- a) Substances qui favorisent le C'.
- b) Substances qui protègent le C'.
- c) Substances qui inhibent le C'.
- d) Substances qui détruisent le C'.

a) Substances qui favorisent le C'.

L'acide ascorbique augmente l'activité lytique du C'. Dans une certaine mesure, il pourrait même réactiver un

sérum frais inactivé par des agents oxydants, cet effet étant, vraisemblablement, en relation avec son caractère réducteur (Rondoni [131]).

Plus remarquable encore est l'action du calcium et du magnésium, dont le rôle favorisant est connu depuis les travaux de Cernovodeanu et Henri (1906) [19]. De nombreux auteurs se sont attachés à préciser leur importance et à déterminer leur modalité d'action (Van Krogh, 1916 ; Kellog et Wells, 1926 ; Pillemer et Ecker, 1941 ; Mayer, Osler, Bier, Heidelberger, 1946 ; Mayer, Craft et Gray, 1948 ; Gengou, 1952). Le travail le plus approfondi a été publié, en 1953, par Levine, Cowan, Osler et Mayer.

S'il est certain que le calcium et le magnésium accroissent le pouvoir lytique du sérum frais, on s'est demandé [36] s'ils sont vraiment indispensables à l'activité complémentaire ou si, au contraire, ils n'ont qu'une action adjuvante. La question est actuellement résolue.

Il a été prouvé, de façon formelle, que les ions Ca^{++} et Mg^{++} , à concentration faible, sont absolument nécessaires, d'une part, pour assurer l'activité maxima du C' et, d'autre part, pour obtenir des résultats réguliers. Si ces ions sont bloqués, l'un et l'autre, par le tétra-acétate d'éthylène diamine [77], le complément ne peut pas se fixer sur les éléments sensibilisés ; on le retrouve intégralement dans le surnageant, après centrifugation. Sa fixation, cependant, devient possible, si l'on ajoute du Ca^{++} , les ions Mg^{++} étant incapables de provoquer un tel effet. Par contre, si l'on veut obtenir l'hémolyse et non plus seulement la fixation du C', l'addition de Ca^{++} seule n'est pas suffisante : il faut ajouter à la fois Ca^{++} et Mg^{++} .

Il apparaît ainsi que le Ca^{++} est indispensable à la fixation du C', alors que le Mg^{++} intervient de façon essentielle dans la deuxième phase de la réaction, c'est-à-dire au moment de l'hémolyse.

Les quantités respectives de Ca^{++} et Mg^{++} nécessaires à un tel effet sont très faibles. Le Mg^{++} est actif à l'état de traces [19]. Quant au calcium, sa concentration active,

élevée en comparaison de celle du magnésium, demeure cependant minime. Une décalcification partielle, même très poussée (95 %) ne portant que sur le calcium dialysable, laisse l'activité complémentaire à peu près intacte (Quick, 1935 ; Gengou, 1952). Après traitement par l'oxalate neutre de potassium, Laporte [71] et ses collaborateurs notent, en effet, que la baisse du pouvoir hémolytique n'excède jamais 5 %. De même, les résines échangeuses d'ions, telle que l'amberlite I.R.C. 50, ne retiennent pas la totalité du calcium sérique et permettent encore à la fixation du complément de se manifester [36].

b) Substances qui protègent le complément.

— Contre l'action dénaturante de la température.

Le calcium intervient non seulement dans la fixation du C' sur les complexes antigène-anticorps, mais, à doses légèrement plus élevées, il présente également un pouvoir stabilisateur qui entrave la détérioration spontanée, rapide à 37°, du composant I de C' (Pillemer [113] et ses collaborateurs). L'action protectrice de Ca^{++} est spécifique ; de tous les cations, il est le seul à posséder une telle propriété (Laporte [71] et ses collaborateurs).

Le saccharose protège, lui aussi, le C' contre les effets de la température ; mélangé à un volume égal de solution saturée de saccharose, le complément peut être chauffé pendant une demi-heure à 56° et même vers 60° sans perdre son activité (Silbert et Schafran, 1930). D'autres sucres ont la même action.

Dans certaines conditions expérimentales, le glyocolle protège également le C' (Signori et Kirchheis [144]).

— Contre l'action dénaturante du vieillissement.

Le chlorure de sodium à concentration élevée, le sulfate de soude, l'acide borique, le fluorure et l'acétate de sodium protègent le C' contre la dénaturation par vieillissement.

c) Substances qui inhibent le C' sans le détruire.

Ces substances se répartissent en trois groupes :

— Les unes bloquent les ions Ca^{++} et Mg^{++} , essentiels à l'activité du C' : tel est le cas du citrate de sodium, du pyrophosphate de sodium, de l'hexamétaphosphate de sodium [39, 47].

— Les autres adsorbent le C' et l'empêchent ainsi de manifester ses propriétés hémolytiques. Nous avons vu que ces substances sont nombreuses ; nous ne ferons que rappeler, pour ses incidences sur le développement du P.A.C. des sérums humains, le pouvoir fixateur élevé des lipoïdes.

— Il est enfin d'autres substances dont le mécanisme de l'action inhibitrice est encore mal déterminé. On trouve dans ce groupe les anticoagulants (l'héparine, la novorudine, le liquoïde, la germanine, le tréburon). Le pouvoir anti-complémentaire de l'héparine, en particulier, a fait l'objet de recherches nombreuses, en particulier de Fuchs [33], Lambert et Richley [67] et de Scheider [140]. Tirant argument de cette activité inhibitrice, Fuchs soutenait l'identité de l'alexine et de la prothrombine. En fait, on ne sait pas exactement comment agit l'héparine sur le C'. D'après les travaux récents de Jacques, 1952 [50] et de Vargues, 1955 [158], l'héparine, qui est un ester sulfurique du glucosamine et d'acide glycurénique polymérisé, se combine avec les protéines du sérum et entraîne une co-précipitation des protéines : se fixant sur les fonctions électro-positives des molécules protéiques, elle modifierait leur charge ; il se formerait des complexes possédant des points isoélectriques différents de ceux des protéines originelles.

Ces modifications ont lieu *in vitro* ; *in vivo*, l'injection d'héparine n'apporte pas de perturbations marquées des fiches réticulo-endothéliales, établies selon la technique de Sandor.

L'effet des dérivés coumariniques sur le C' est pratique-

ment nul, in vivo ; à notre connaissance, leur PAC in vitro n'a fait l'objet d'aucune étude.

d) Substances qui détruisent le C' sans possibilité de récupération.

Les substances qui détruisent le C' sont nombreuses ; nous citerons certains oxydants (oxygène, iode, iodures, eau oxygénée), des coagulants (alcool, éther, formol, chloroforme), le thiocyanate de sodium, l'ypérite azotée, les peptones et les albumoses, les ferments protéolytiques et la bile.

Le Cu^{++} accélère la destruction du C', à 37° , et s'oppose ainsi à l'action protectrice du Ca^{++} (Laporte [71] et ses collaborateurs).

III. — ACTION DES AGENTS BIOLOGIQUES

Nous envisagerons le PAC des extraits d'organes et celui de certaines substances d'origine bactérienne (corps microbiens, antigènes).

A. — Action des extraits d'organes sur le complément.

On sait depuis longtemps (von Dungern, 1900 [24] ; Hoke, 1903 [48]) que les extraits d'organes animaux possèdent un pouvoir anticomplémentaire élevé ; en effet, porté au contact de pulpes d'organes broyés, foie, rate, reins, etc..., le sérum frais perd toute activité hémolytique. L'action inhibitrice des extraits de cultures de tissus a été étudiée par Nattan-Larrier et Grimard, 1936. Il faut citer également

les recherches de Jordan, 1950 [53, 54] sur le pouvoir antialexique de la moelle osseuse dans certaines maladies, en particulier celles s'accompagnant d'une atteinte splénique ; ce pouvoir résisterait à des températures de 56° et même de 60°.

B. — Action inhibitrice de certains micro-organismes.

La levure inactive le complément (Coca, 1914) : elle adsorbe le composant III. Dans un travail récent, Pillemer [113] a précisé les conditions dans lesquelles se manifeste ce phénomène.

Quant aux bactéries, si certaines peuvent détruire le C' par les diastases protéolytiques qu'elles sécrètent, il est plus intéressant, pour notre sujet, de considérer l'action inhibitrice qu'exercent les corps microbiens inertes.

C'est en 1901 que Wilde [167] montra que les microbes tués adsorbaient le C'. Selon Ritz et Sachs [127], cette adsorption porterait essentiellement sur C'3.

C. — Pouvoir anticomplémentaire des antigènes.

Un bon antigène, s'il doit être sensible, doit être également spécifique, c'est-à-dire ne posséder aucune action anticomplémentaire : même en solution concentrée à 1 p. 10, il ne doit pas, de lui-même, entraver l'hémolyse. Sinon, il détermine l'apparition de réactions faussement positives. C'est le cas, par exemple, de l'antigène de Desmoulières ou des antigènes artificiels de Sachs et Rondoni, préparés par mélange d'une solution alcoolique de lécithine et de cholestérol.

Avant d'entreprendre une réaction de fixation du C', il importe, par conséquent, de titrer l'activité anticomplémentaire de l'antigène utilisé (Méthode de Boerner-Lukens).

Mais Wadsworth, Maltaner E. et F. [164] ont attiré l'attention sur les faits suivants, dont il faut également tenir compte : l'activité anticomplémentaire d'un antigène ou d'un sérum est fonction du complément que l'on utilise; pour un même antigène, la dose de C', fixé de façon non spécifique, peut varier de 0,000 à 0,484 unités ; pour un même sérum, de 0,384 à 1,66 unités. Fait plus important encore, le pouvoir anticomplémentaire de l'antigène et celui du sérum ne s'additionnent pas de façon mathématique : le changement apporté par un mélange de sérum et d'antigène est considérablement plus élevé que la somme des changements apportés séparément par chacun d'eux.

Ce phénomène peut être à l'origine de certaines réactions faussement positives. Nous y reviendrons dans la deuxième partie de ce travail.

DEUXIEME PARTIE

LE POUVOIR ANTICOMPLEMENTAIRE DES SERUMS HUMAINS

Le pouvoir anticomplémentaire que présentent certains sérums humains est soit une qualité qui leur est propre, soit une propriété additionnelle, résultant de leur contamination par divers agents chimiques ou biologiques. Il est possible de distinguer l'un de l'autre, ces deux modes d'inhibition, en répétant les examens, de façon à rechercher la reproductibilité du phénomène. Si à plusieurs tests, pratiqués à quelques jours d'intervalle, selon une technique soigneuse et correcte, un sérum conserve ses propriétés inhibitrices, il sera considéré comme possédant un PAC autonome ou intrinsèque. Dans le cas contraire, on parlera d'un PAC artificiel ou extrinsèque ou encore exogène.

Il faut également distinguer deux variétés de pouvoir antialexique autonome des sérums frais, l'un est naturel et thermolabile, l'autre se développe sous l'effet de la température et, par un abus de langage, est appelé thermostable.

Nous envisagerons successivement, dans les chapitres qui vont suivre :

I. — Le PAC artificiel.

II. — Le PAC autonome.

1. — Des sérums frais :

- a) PAC naturel (thermolabile) ;
- b) PAC thermostable.

2. — Des sérums vieillis.

TECHNIQUES DU TITRAGE DU PAC

La même technique de titrage ne peut pas être appliquée aux sérums anticomplémentaires thermolabiles et thermostables.

1. — Un sérum anticomplémentaire thermostable est un sérum qui a été chauffé à 56° pendant une demi-heure. Il est, par conséquent, dépourvu de son alexine et la détermination quantitative de son activité inhibitrice peut être entreprise sans difficulté. La méthode la plus simple est certainement celle qui utilise des quantités décroissantes de sérum et une quantité fixe de complément, correspondant à la dose minima hémolytique (en hémolyse 100 %). Cependant, selon Ohlgen [106], la mesure exacte du PAC ne peut être faite qu'en présence d'un sérum normal ; ce sérum protégerait le complément contre l'action inactivatrice de la dilution et permettrait une précision plus grande, étant donné qu'il permet de choisir une unité de C' qui ne donne plus une hémolyse de 100 %, mais qui correspond à une hémolyse de 80 %.

Wadsworth, Maltaner E. et F. [164] ont mis au point une autre méthode, qui est théoriquement plus acceptable ; elle met en contact une dose fixe de sérum et des quantités variables de C', dont l'unité est déterminée en hémolyse 50 %.

2. — Le titrage du PAC thermolabile soulève plus de difficultés. Le problème est, en effet, le suivant : il s'agit d'inactiver un sérum sans altérer son activité inhibitrice thermolabile et sans faire apparaître un PAC thermostable. Si le complément que contient ce sérum n'est pas éliminé, ses effets viendront s'ajouter à ceux du sérum frais de cobaye et fausser, par conséquent, les résultats obtenus.

La méthode de titrage qu'utilisent Nattan-Larrier et ses collaborateurs [100] est l'une des plus valables. Selon ces auteurs, la température de 49° , maintenue pendant une demi-heure, inactive le complément, et n'a aucune influence

sur les diverses propriétés inhibitrices des sérums humains. Le C' une fois inactivé, le titrage du PAC thermolabile ne diffère pas de celui du PAC thermostable.

Vargues [160], quant à lui, néglige la cause d'erreur due à l'alexine du sérum lui-même et titre directement le PAC thermolabile. Il utilise une dose fixe de C' (2 unités) et des quantités croissantes de sérum.

Numéro des tubes	Témoin	1	2	3	4	5
Sérum à étudier	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Eau physiologique ...	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0
Alexine (2 unités) ..	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
G.R. de mouton (à 2 % du culot) ..	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Sérum hémolytique ..	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Les tubes sont agités et portés au bain-marie à 37° pendant une demi-heure. On lit alors les résultats de l'hémolyse.

CHAPITRE PREMIER

POUVOIR ANTICOMPLEMENTAIRE ARTIFICIEL

Le pouvoir anticomplémentaire artificiel des sérums humains est encore appelé exogène ou extrinsèque. Ce pouvoir n'est pas une qualité inhérente au sérum lui-même, mais une propriété nouvelle, additionnelle, qui apparaît, *in vitro*, lorsque le sérum est souillé par diverses substances possédant, en propre, une activité inhibitrice.

En étudiant le complément, nous avons déjà envisagé le mécanisme de l'action anticomplémentaire de ces substances. Par une brève analyse nous avons seulement l'intention de situer ce type d'inhibition artificielle, dans le cadre général de notre étude sur le pouvoir antialexique des sérums humains et d'attirer l'attention sur les erreurs que sa méconnaissance pourrait entraîner.

En vérité, certains auteurs lui accordent une importance capitale. Bender, 1932 [8], va jusqu'à nier l'existence d'un pouvoir anticomplémentaire autonome car, selon lui, toute espèce d'inhibition hémolytique, non spécifique, s'explique par une contamination soit chimique, soit, le plus souvent, bactériologique du sérum sanguin, autrement dit par une faute technique.

La critique de cette théorie a été faite par tous les auteurs qui ont étudié le pouvoir anticomplémentaire intrinsèque des sérums humains et en particulier par Olhagen [106].

Mais, Bender a eu, au moins, le mérite d'inspirer les travaux de Vohwinkel, 1935, et de Orsos, 1936, qui précisèrent les causes exogènes de l'inhibition hémolytique et esquissèrent une classification des substances anticomplémentaires.

Les publications ultérieures comme celles de Gordon et Atkin, 1941 [39], de Strano, 1949 [149], de Lambert et Richley, 1952 [67] et de Coleman et Appleman, 1954 [22] ne sont que des monographies étudiant le pouvoir anticomplémentaire d'une substance donnée.

Nous examinerons rapidement les facteurs chimiques, biologiques et physiques qui conditionnent l'apparition d'une activité antialexique dans un sérum normal, non inhibiteur par lui-même.

I. — POUVOIR ANTICOMPLEMENTAIRE D'ORIGINE CHIMIQUE

Toutes les substances qui possèdent un pouvoir anticomplémentaire sont susceptibles de rendre inhibiteurs les sérums auxquels elles sont additionnées.

Nous avons vu que ces substances peuvent gêner l'hémolyse, soit en altérant les principes actifs, soit en contrariant la fixation du complément. Nous avons vu, également, que le mode d'action d'une substance inhibitrice n'est pas toujours évident. Si l'on sait que le citrate de soude, par exemple, intervient en bloquant les ions Ca^{++} et le cholestérol, en adsorbant le complément, dans certains cas, par contre, nous sommes mal renseignés. Lorsqu'il est impossible, en particulier, de se débarrasser du corps que l'on a fait agir sur le sérum frais, on ne sait pas si celui-ci agit directement sur le complément ou s'il inhibe seulement sa fixation.

On appelle, par conséquent, anticomplémentaires, toutes les substances qui mettent obstacle à l'activité lytique de l'alexine. Elles peuvent se classer en deux groupes :

I. — *Les substances destructrices*, qui détériorent le complément sans possibilités de récupération (exemples : les oxydants, l'alcool, le formol, l'éther).

II. — *Les substances inhibitrices*, qui empêchent la fixation du complément, mais qui n'altèrent pas sa structure. Elles se répartissent en trois catégories :

- a) Celles qui bloquent les ions Ca^{++} et Mg^{++} ;
- b) Celles qui absorbent le complément ;
- c) Celles dont le mode d'action reste indéterminé.

Mais, d'un point de vue pratique, toutes ces substances n'interviennent pas avec la même fréquence dans le déterminisme du pouvoir anticomplémentaire artificiel des sérums humains. Le plus souvent, un sérum est inhibiteur, parce qu'il a été additionné, soit d'un antiseptique, soit d'un anticoagulant.

P.A.C. et antiseptiques.

En solutions peu diluées, certains antiseptiques, fréquemment utilisés comme l'alcool ou le formol, présentent une activité antialexique, qui est bien connue depuis les travaux de Orsos [107].

Ils agissent en détruisant le complément, comme ils dénaturent toutes les protéines avec lesquelles ils prennent contact. A concentration plus forte, ils s'attaquent également aux hématies dont ils provoquent la lyse.

Aussi, sont-ils susceptibles d'entraîner des erreurs à la fois par excès et par défaut : fausses positivités ou réactions anticomplémentaires pour des concentrations moyennes, et au contraire, fausses négativités, pour des concentrations fortes.

Lorsque l'on veut se mettre à l'abri de toute souillure microbienne, sans s'astreindre à manipuler stérilement, il importe, par conséquent, de choisir une concentration d'antiseptique convenable, qui ne perturbe en rien les réactions de fixation du complément. A l'alcool et au formol, Auguste [3] préfère, d'ailleurs un autre antiseptique, le sonoxol.

P.A.C. et anticoagulants.

Nous avons vu que l'héparine et certains héparinoïdes de synthèse, comme le tréburon, possédaient, *in vitro*, un pouvoir anticomplémentaire marqué. Mais, l'intérêt d'un tel pouvoir est surtout théorique. C'est lui, par exemple, qu'invoquait Fuchs [33] pour soutenir l'identité de l'alexine et de la prothrombine.

Mais, en pratique, l'héparine intervient assez rarement dans le développement de l'activité inhibitrice artificielle des sérums humains. En effet, elle est surtout utilisée *in vitro* et à notre connaissance, il n'a jamais été signalé que le sérum d'un malade traité par l'héparine ait manifesté un pouvoir anticomplémentaire.

L'oxalate de potassium, quant à lui, ne possède aucun pouvoir inhibiteur et ne perturbe pas les réactions de fixation du complément.

De tous les anticoagulants, c'est le citrate de soude qui est la cause la plus fréquente de l'inhibition hémolytique. Nous avons vu qu'il n'agit pas directement sur le complément, mais qu'il bloque les ions Ca^{++} essentiels à sa fixation sur les éléments sensibilisés. Nous n'y reviendrons pas.

II. — POUVOIR ANTICOMPLEMENTAIRE D'ORIGINE BIOLOGIQUE

Un sérum, souillé par des fragments de tissus animaux, est généralement anticomplémentaire (Von Dungern, 1900 ; Hoke, 1903).

Mais, cependant, dans la grande majorité des cas, le pouvoir anticomplémentaire artificiel est dû aux souillures microbiennes. Depuis les travaux de Wilde (1901),

on sait, en effet, que les corps microbiens adsorbent le complément. Et, dans le court paragraphe de son *Traité de l'Immunité*, qu'il réserve à l'étude du pouvoir anticomplémentaire des sérums humains, Bordet [12] signale que l'altération du sérum par des microbes banaux peut le rendre inhibiteur.

A ce point de vue, il est facile de constater qu'un sérum conservé stérilement, en ampoules scellées, met quelquefois plus de quinze jours à devenir anticomplémentaire (P.A.C. de vieillissement), alors que, s'il est conservé sans précautions particulières d'asepsie, il peut le devenir en moins d'une semaine.

Quels sont les microbes qui sont susceptibles de faire apparaître ce pouvoir antialexique ? Tous. Tous, en effet, s'ils sont en nombre suffisant, sont capables de fixer le complément. En vérité, certains, comme *Bacillus prodigiosus*, fixent seulement le composant 3 (C'3) (Ritz et Sachs, 1912).

Hara, 1912 [42] et Kyutoku, 1913 [65] ont particulièrement bien étudié « les anti-hémolysines », qui se développent dans les sérums humains sous l'effet de la croissance bactérienne. Ces « anti-hémolysines » sont généralement thermolabiles, mais elles peuvent être thermostables. Autrement dit, elles se manifestent le plus souvent dans les réactions de fixation du complément du type réaction de Hecht, mais elles peuvent également perturber les réactions syphilitiques classiques, comme celle de Bordet-Wassermann, qui utilisent le sérum inactivé.

Kyutoku [65] a précisé que les anti-lysines instables à la chaleur sont retenues sur filtre de Kitasato et qu'elles sont solubles dans l'éther.

III. — POUVOIR ANTICOMPLEMENTAIRE D'ORIGINE PHYSIQUE

Nous verrons que certains sérums soumis à une température de 56° pendant une demi-heure deviennent anticomplémentaires. Par un abus de langage, ce type d'inhibition est dit thermostable. Etant donné qu'il se développe sous l'action de la chaleur, il peut être considéré, en quelque sorte, comme artificiel. Mais, en fait, tous les sérums n'acquièrent pas ce pouvoir lorsqu'ils sont chauffés et le pouvoir anticomplémentaire thermostable est une propriété du sérum lui-même, que nous étudierons dans le cadre de l'inhibition autonome.

Tous les sérums, par contre, deviennent anticomplémentaires lorsqu'ils sont soumis à l'action des hautes pressions. (Bordet et Chome, 1950 [14]) : une pression de 5.000 kg/cm^2 maintenue pendant une heure et demie fait apparaître un pouvoir anti-alexique élevé que l'on retrouve dans le précipité obtenu en traitant le sérum par CO_2 .

CHAPITRE II

POUVOIR ANTICOMPLEMENTAIRE NATUREL

On appelle pouvoir anticomplémentaire naturel, le pouvoir antialexique que peuvent posséder certains sérums qui n'ont pas été souillés, qui n'ont été soumis ni à l'action de la chaleur, ni à celle du vieillissement et qui n'ont été traités par aucun procédé susceptible de les rendre inhibiteurs.

Signalé pour la première fois par Zinsser et Johnsson, en 1911 [169], il a fait l'objet de recherches nombreuses, parmi lesquelles celles de Vargues et Mlle Labrosse [160] méritent une mention particulière.

I. — ETUDE SEROLOGIQUE ET CLINIQUE

Il est surtout caractérisé par sa thermolabilité : le plus souvent, il disparaît, en effet, par chauffage à 56° pendant une demi-heure. Selon Nattan-Larrier et ses collaborateurs, cette température de 56° constituerait une véritable ligne de démarcation entre le pouvoir anticomplémentaire naturel, thermolabile, et l'activité inhibitrice qui se développe sous l'effet de la chaleur et qui, pour cette raison, est dite thermostable.

En fait, cette notion est théorique (Olhagen [106], Vargues et Labrosse [160]), car les modifications apportées par le chauffage ne sont pas brutales mais progressives et

dans certains cas, le pouvoir anticomplémentaire naturel se retrouve encore dans le sérum inactivé et peut entraîner des erreurs dans la détermination quantitative du P.A.C. thermostable.

On voit, par conséquent, combien les faits sont complexes et leur analyse difficile.

Mais, d'une façon générale, le P.A.C. naturel se manifeste surtout dans les réactions de fixation du complément, du type réaction de Hecht et ne perturbe pas les réactions syphilitiques classiques, du type Bordet-Wassermann.

Ce pouvoir anticomplémentaire est retrouvé dans les sérums vieillies. Lorsqu'il est titré par la méthode de Vargues et Labrosse, il apparaît, d'ailleurs, plus élevé dans ces sérums que dans les sérums frais : le complément propre des sérums ne vient plus, en effet, s'ajouter aux deux unités alexiques fournies par le sérum de cobaye [160].

On possède peu de renseignements sur l'absorption du complément par les sérums anticomplémentaires thermostables. On sait seulement que l'inhibition porte sur le composant 6 (C'6) du complément, dans les sérums dont l'activité antialexique peut être rapportée à l'histamine (Brumfield [17]).

Du point de vue clinique, Zinsser et Johnsson [168] et Nattan-Larrier, Steeg et Dufour [100-101] ne lui accordent aucune signification particulière. En vérité, s'il n'a pas une valeur diagnostique, il se rencontre cependant, avec une grande fréquence, dans un certain nombre de maladies, toujours caractérisées par une réaction du système réticulo-endothélial (Gutman [81 bis], Vargues et Labrosse [159]). On le trouve, en particulier, dans le paludisme, le kala-azar, la maladie du sommeil, les leptospiroses, le myélome multiple, les cirrhoses du foie, certaines affections allergiques, etc...

Ces maladies sont connues, en sérologie syphilitique, pour donner de fausses réactions positives. Dans le chapitre suivant, nous montrerons qu'elles représentent également les états pathologiques dans lesquels on rencontre, générale-

ment, un pouvoir anticomplémentaire thermostable du sérum sanguin. Etant donné que les réactions sur sang frais sont de plus en plus abandonnées au profit de réactions sur sérums inactivés, on a surtout étudié la valeur clinique du P.A.C. thermostable. Mais en fait, il n'a pas une signification différente de celle du P.A.C. thermolabile.

Il ne faudrait pas les confondre pour autant : ces deux types d'inhibition ont des propriétés sérologiques différentes et surtout, ils n'ont pas la même origine.

II. — ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE

En 1910, Friedman [31] montra que les solutions d'euglobulines extraites des sérums normaux, par saturation au 1/3 avec du sulfate d'ammonium, présentaient un pouvoir anticomplémentaire qui disparaissait par chauffage à 56° pendant une demi-heure et qui était atténué par addition d'albumines. Ses travaux ont été confirmés par de nombreux auteurs, en particulier par Auguste, 1934 [4] et par Davis, Kabat, Harris et Moore, 1947 [23]. Qu'elles soient préparées par relargage ou par électrophorèse, les euglobulines normales possèdent, donc, une activité inhibitrice thermolabile, qui peut expliquer les observations de Heidelberger et Mayer [47] relatives à l'inactivité des solutions concentrées de complément, puisque l'un de ses composants, C'1, est une euglobuline.

Mais explique-t-elle le pouvoir anticomplémentaire naturel des sérums humains ?

Du point de vue expérimental, il a été démontré (Waring et Weinstein [165]) que les injections intra-musculaires d'euglobulines ne déterminait l'apparition d'aucun pouvoir inhibiteur du sérum sanguin. Ce fait n'a, cependant, rien de surprenant si l'on considère le taux sérique des albumines antagonistes, la diffusion relativement lente des globulines et leur dilution par le sang circulant.

Il n'est pas impossible, par conséquent, comme le pensent Zinsser et Johnsson [169] que le P.A.C. naturel soit lié, dans certains cas, à une augmentation des euglobulines sériques normales.

Mais, à la suite des travaux de Gutman et Williams [41], Sandor [134], Vargues et Labrosse [159], cette activité inhibitrice paraît plus en relation avec une perturbation qualitative des globulines qu'avec une variation quantitative.

Dans les affections, qui s'accompagnent généralement d'une anticomplémentarité naturelle du sérum, Sandor [134] a décrit, en effet, une euglobuline anormale, qu'il appelle euglobuline I1 et qui présente une activité anti-alexique, particulièrement élevée. Tout récemment, en février 1955, Vargues et Mlle Labrosse [160] ont montré qu'il y avait tout lieu de considérer cette globuline comme la substance responsable de l'inhibition naturelle thermolabile.

L'euglobuline I1 est la fraction qui précipite lors de la dialyse du sérum contre un phosphate tampon M/150 de pH 7,6 à 7,7 (Sandor et Ceddaha, 1949).

Du point de vue physico-chimique, elle est surtout définie par sa solubilité isoélectrique : son pt.i. est voisin de 7 et, par conséquent, plus alcalin que celui des autres globulines (dont le pt.i. est égal ou inférieur à 6,5). Elle précipite pour des concentrations de sulfate d'ammonium qui vont de 20 à 47 % de saturation. Elle est très peu soluble à froid (cf. tableau ci-joint) : ses solutions, qui sont limpides à 37°, deviennent opalescentes au frigidaire à 4° et en quelques heures, l'euglobuline I1 se rassemble au fond des tubes. Ce phénomène est d'ailleurs réversible [159].

Sa vitesse électrophorétique est particulièrement faible [137] : c'est une « euglobuline γ lente ». A l'analyse chimique, elle se révèle relativement pure ; elle contient, en effet, très peu de lipides et de sucres liés.

Sous l'effet de la chaleur, elle se combine aux autres pro-

téines sériques pour former des micelles de point isoélectrique voisin de 6 : autrement dit, elle disparaît.

Du point de vue biologique, si elle peut présenter des propriétés immunologiques spécifiques [139], plus curieuses et plus nombreuses sont ses propriétés non spécifiques [159] : c'est une cryo-globuline qui se comporte comme une agglutinine froide. Elle est également un facteur de positivité des réactions sériques de Kunkel, de Mac-Lagan, de Hanger et de Gaté [157, 161]. Enfin, et cette propriété fait tout son intérêt en sérologie syphilitique, elle présente un pouvoir anticomplémentaire thermolabile.

Du point de vue physiopathologique, sa signification est encore hypothétique. Etant donné qu'elle apparaît généralement dans les divers états où la clasmacytose des macrophages est excitée, Sandor [138] pense qu'elle n'est pas autre chose que le protoplasme de ces macrophages désagrégés.

Qu'elle intervienne dans le déterminisme du pouvoir anticomplémentaire naturel des sérums humains est prouvé par les arguments suivants, exposés de façon claire et précise dans un article récent de Vargues et Mlle Labrosse [160] :

I. — Les solutions d'euglobuline I1 possèdent un pouvoir anticomplémentaire élevé : la dose nécessaire pour inhiber deux unités alexiques est, le plus souvent, comprise entre 1 et 5 mgr.

II. — Les sérums riches en euglobuline I1 sont généralement inhibiteurs. Cependant leur pouvoir anticomplémentaire n'est pas directement proportionnel aux quantités de globuline I1 qu'ils contiennent.

III. — Le chauffage à 56° fait disparaître, en même temps, le P.A.C. et l'euglobuline I1.

IV. — L'élimination de l'euglobuline I1, par dialyse, entraîne la disparition du pouvoir anticomplémentaire, qui

se retrouve dans la solution globulinique et qui réapparaît quand on reconstitue le sérum total.

Cependant, elle n'est, en fait, ni la condition nécessaire, ni la cause suffisante de l'anticomplémentarité naturelle.

Elle n'est pas la condition nécessaire : en effet, il est des sérums très pauvres en euglobuline II et qui présentent, cependant, un P.A.C. naturel thermolabile. D'autres facteurs, par conséquent, doivent intervenir.

Nous avons déjà signalé le rôle important que Zinsser et Johnson [169] font jouer aux euglobulines sériques normales.

Dans certains cas de paludisme, par exemple, l'activité inhibitrice des sérums non inactivés peut être rapportée à la fixation du complément sur un complexe antigène-anticorps, qui se trouve *in vivo* (Vargues [155]).

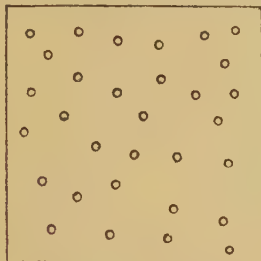
Dans d'autres cas, en particulier dans le choc anaphylactique, le pouvoir anticomplémentaire serait dû, selon Brumfield [17] à une véritable décharge d'histamine (qui détruit le composant 6 (C'6) du complément).

L'euglobuline II de Sandor n'est pas plus *la cause suffisante* de l'anticomplémentarité naturelle des sérums humains [160].

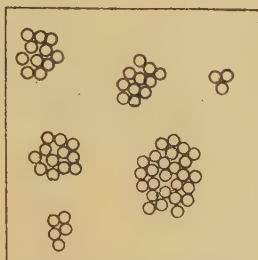
Après ce que nous avons dit, cette affirmation peut paraître surprenante. Pourtant, il est prouvé que tous les sérums riches en cette globuline ne sont pas, tous, anticomplémentaires. On peut, d'ailleurs, observer chez un même sujet des variations de l'inhibition hémolytique qui ne sont pas accompagnées d'une modification du taux sérique de l'euglobuline II. Il reste, par conséquent, à déterminer quelles sont les conditions exactes qui doivent être réalisées pour que la globuline γ lente puisse manifester son activité inhibitrice.

PROPRIÉTÉS DE L'EUGLOBULINE I₁

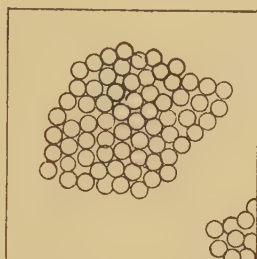
1° Précipitations à froid (cryoglobuline)



A 37° les molécules de l'Euglobuline sont libres

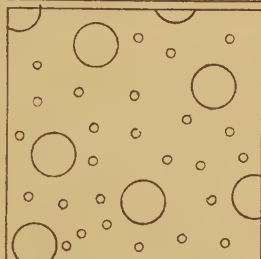


Quand la température s'abaisse les molécules deviennent hydrophobes et s'accrochent

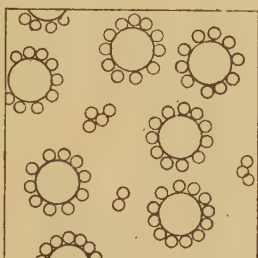


A + 4° on observe la précipitation de l'Euglobuline I₁

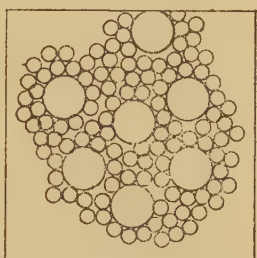
2° Hémagglutination à froid



A 37° hématies et molécules d'Euglobuline I₁ sont libres

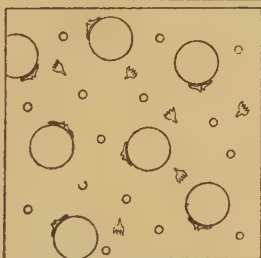


Quand la température s'abaisse les molécules d'Euglobuline I₁ s'accrochent sur les globules rouges

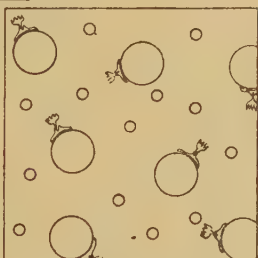


A + 4° la précipitation de l'Euglobuline I₁ entraîne la prise en masse des hématies

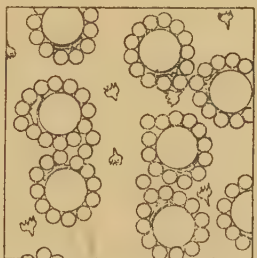
3° Pouvoir anti-complémentaire



Des hématies sensibilisées sont mises en présence d'alexine et d'Euglobuline I₁



A 37° l'alexine se fixe et détermine la lyse



A + 4° l'Euglobuline I₁ se fixe et masque les groupes complémentaires

LÉGENDE

- Euglobuline I₁ à 37°
- Euglobuline I₁ à 4°
- Globules rouges
- Globules rouges sensibilisés

- ⌋ Sensibilisatrice avec son récepteur globulaire et son récepteur alexique
- ⌋ Alexine avec son récepteur de la sensibilisatrice
- Globules rouges lysés
- Globules rouges avec sensibilisatrice masquée par l'Euglobuline I₁

D'après Vargues et Labrosse.

III. — HYPOALEXIE

ET POUVOIR ANTICOMPLEMENTAIRE NATUREL

Les maladies sont nombreuses, dans lesquelles on constate une chute du taux complémentaire normal. Dans sa thèse sur « l'alexinémie au cours des maladies infectieuses humaines », Vargues [155] avait étudié la plupart des affections hypoalexiques : paludisme, maladies du foie, maladie du sommeil, scarlatine, septicémie, fièvre jaune, rhumatisme articulaire aigu, états anaphylactiques, etc. Ses résultats ont été entièrement confirmés (Van Loghen, Frenkel et Van den Hart [79] ; Jordan [55], Macghee [82] ; Begey [7]).

La pathogénie de l'hypoalexie est encore discutée. Trois hypothèses peuvent être invoquées pour l'expliquer, les auteurs ayant, cependant, de plus en plus tendance à se rallier à la troisième.

I. — *Carence de l'alexinogénèse.*

Selon Vargues [155], la carence de l'alexinogénèse interviendrait plus particulièrement dans la fièvre jaune et dans le paludisme à *Plasmodium Falciparum*.

II. — *Fuite de l'alexine par le rein.*

Seifter et Ecker [142] ont montré que le complément ou, plus fréquemment, l'un seulement de ses composants peuvent être retrouvés dans l'urine albumineuse des néphritiques ou des artério-scléreux. C'est principalement C'2 qui traverse le filtre rénal. Le passage de ce seul composant suffit à déterminer une hypoalexie, d'autant plus que le sérum humain en contient relativement peu (Hegedus et Greiner).

Du point de vue expérimental, Lange et Wenk [69] ont constaté que si l'on perfuse un rein isolé de rat avec

du sérum frais de lapin anti-rein de rat, le taux du complément tombe à zéro après perfusion. La perfusion du foie a un effet moins net et moins rapide.

Cependant, d'après Lange et Wenk [70] eux-mêmes, la quantité de complément excrétée, dans certains syndromes néphrotiques par exemple, ne permet pas d'expliquer la baisse du taux complémentaire normal. Un autre mécanisme intervient certainement.

III. — *Intervention du P.A.C. naturel des sérums humains.*

Le plus souvent, en effet, l'hypoalexie est en relation directe avec le pouvoir anticomplémentaire naturel des sérums humains. Cette relation a été démontrée par Vargues et Labrosse [159] qui ont insisté sur le fait que les maladies hypoalexiques sont précisément les affections qui s'accompagnent généralement d'une activité inhibitrice thermolabile.

En vérité, il ne s'agit pas d'une hypoalexie véritable, mais d'une hypoalexie apparente. Le complément est seulement masqué ; étant donné que le P.A.C. naturel dépend lui-même de différentes substances, il peut être masqué de plusieurs façons :

a) Il peut être inactivé par l'histamine (Brumfield).

b) Il peut être fixé sur un complexe antigène-anticorps qui se forme in vivo. Cette fixation est prouvée par les expériences de Stavitsky A. et R. et Ecker [148] : la réinjection d'un antigène approprié, chez l'animal, détermine une disparition du complément qui se produit après un intervalle de 30 à 60 minutes.

Dans les états anaphylactiques, ce mécanisme peut intervenir concurremment à l'histamine [17] car, comme le démontre le phénomène de Prausnitz-Kutsner, l'anaphylaxie peut être considérée comme résultant de la combinaison d'un antigène et d'un anticorps.

c) Le plus souvent, le complément est fixé par l'euglobuline II. Dans ce cas, l'hypoalexie dépend surtout de

deux facteurs : d'abord la quantité d'euglobuline qui doit exister à un taux supérieur à 0,6 gr. par litre et ensuite la température à laquelle est effectuée la réaction de titrage. Vargues et Mlle Labrosse [159] écrivent à ce sujet : « à basse température ou même à température ambiante, l'euglobuline II agit plus rapidement que le complément et se fixe sur les hématies sensibilisées en masquant les groupements complémentophiles de l'anticorps hémolytique ; à 37°, seul le complément agit et le pouvoir anticomplémentaire n'apparaît pas ». (Schéma ci-joint.)

Si l'on prend soin, par conséquent, de maintenir constamment les réactifs à 37°, on constate que les sérums apparemment analexiques peuvent hémolyser les globules rouges sensibilisés (Lebon, Vargues et Eisenbeth [74]).

En conclusion et d'un point de vue pratique, le P.A.C. naturel des sérums humains perturbe donc :

I. — Les réactions syphilitiques sur sang frais (type Hecht).

II. — Les réactions de titrage de l'alexinémie.

CHAPITRE III

POUVOIR ANTICOMPLEMENTAIRE THERMOSTABLE DES SERUMS FRAIS

Un sérum frais qui a été inactivé peut présenter un pouvoir anticomplémentaire thermostable.

C'est ce type d'inhibition que l'on rencontre, généralement, en sérologie syphilitique. Il est difficile de savoir quelle est sa fréquence exacte. Au laboratoire Tsetse, dans le Nigéria du Nord, Mackenzie et Marshall [84] trouvaient que 70 % environ des sérums expertisés présentaient cette activité anticomplémentaire que Jersild [51], à l'Institut de Copenhague, n'observait que très rarement (0,1 à 0,2 p. 1.000). Sur 15.000 sérums, qui ont été examinés au laboratoire de sérologie de l'Hôpital Desgenettes, nous avons relevé 70 réactions anticomplémentaires.

Ces différences s'expliquent si l'on considère la diversité du matériel utilisé. Mackenzie et Marshall travaillaient sur des sérums qui provenaient d'un dispensaire où 50 % des malades étaient atteints de la maladie du sommeil. La fréquence du paludisme, de la syphilis et de la lèpre était également très élevée. Jersild, au contraire, recevait ses sérums d'une polyclinique médicale. Quant à nous, les sérums nous étaient fournis par les différents services de l'Hôpital Militaire Desgenettes, à une période où étaient hospitalisés de nombreux rapatriés d'Extrême-Orient.

I. — ETUDE SEROLOGIQUE

1) Facteurs qui influencent le développement du PAC thermostable.

TEMPÉRATURE.

Une température de 56°, maintenue pendant une demi-heure, est suffisante pour faire apparaître un pouvoir anticomplémentaire thermostable dans certains sérums humains (Neisser et Friedmann, 1902 [103]). Selon Jersild [51], la température optima est celle de 60° ($\pm 4^\circ$).

Ce pouvoir anticomplémentaire ne préexiste pas au chauffage [106]. Si l'on compare (Olhogen [106]) les temps nécessaires pour obtenir, à des températures différentes, des pouvoirs anticomplémentaires de même titre, on s'aperçoit qu'à la température de 56°, il faut une durée environ cinq fois plus grande qu'à 58°. D'après Olhagen, le coefficient de température peut être calculé approximativement en appliquant la formule suivante :

$$\frac{V_{t+n}}{V_t} = X_n$$

où V_t représente la vitesse d'apparition du P.A.C. à t° ; V_{t+n} , cette vitesse à la température $(t+n)^\circ$ et X l'augmentation de la vitesse pour un degré.

Ce coefficient de température est élevé : il est égal à 2,2 pour une variation de température de 1 degré. Pour 10 degrés, si le développement du P.A.C. dépendait seulement de la température et du temps, il serait de 3.000.

On sait, selon la loi de Vant' Hoff, que la vitesse des réactions chimiques ordinaires augmente seulement de 2 à 4 fois pour 10°. Mais, dans les réactions de dénaturation des protéines par la chaleur, le coefficient de température

atteint, par contre, 600 pour 10 degrés, ce qui correspond à 1,8 pour 1 degré (Chick et Martin, 1910 [20], Philippi, 1936 [111], Mirsky, 1938 [90]).

Par conséquent, le coefficient de température des réactions, qui entraînent le développement du P.A.C. thermostable, se rapproche de celui des réactions de dénaturation des protéines.

EQUILIBRE IONIQUE : LE pH.

Selon Jersild et Pedersen [52], un pH alcalin, voisin de 9, serait nécessaire au développement du P.A.C. thermostable. Cependant, Olhagen [106] n'est pas de cet avis : pour lui, le pH optimum est compris entre 6 et 7.

En milieu trop acide, il n'apparaît pas. Bien plus, l'acidification du milieu entraîne sa disparition. C'est sur ce fait qu'est basée la technique d'Auguste, 1936 [4], reprise par Hayes et Sachs, 1940 [43] et par Kolmer et Lynch, 1955 [59] : l'addition de 8 volumes d'HCL, N/300, détermine la précipitation de la fraction sérique qui est le support de l'activité inhibitrice. (Les anticorps syphilitiques, par contre, ne sont pas touchés.)

DILUTION.

Les premières observations relatives aux effets de la dilution sur le développement du P.A.C. ont été rapportées par Mandelbaum, 1918 [85] et par Gloor et Klinger, 1920 [37]. Ces auteurs constatèrent que la dilution d'un sérum frais, non inactivé, provoquait une diminution du P.A.C. qu'il était susceptible d'acquérir par chauffage.

Gloor et Klinger arrivaient aux mêmes résultats en diluant leurs sérums aussi bien avec de l'eau distillée qu'avec une solution physiologique à 9 p. 1.000 de NaCl.

Olhagen [106], s'il devait confirmer leurs travaux dans le cas des sérums faiblement anticomplémentaires, put constater, cependant, que la dilution d'un sérum fortement anticomplémentaire, n'entraînait aucune diminution de son

pouvoir inhibiteur, si elle était réalisée avec de l'eau distillée.

FILTRATION.

A notre connaissance, Olhagen est le seul auteur qui ait étudié les effets de la filtration (filtre de Chamberland L 3) sur les sérums A.C. thermostables.

Il a montré que la filtration de ces sérums inactivés s'accompagnait d'une importante diminution, sinon d'une disparition totale, de leur P.A.C. Par contre, une filtration, antérieure au chauffage, est sans influence sur le titre de l'activité inhibitrice.

IMPORTANCE DE LA TECHNIQUE DE LA RÉACTION UTILISÉE.

Le sérum hémolytique, que l'on utilise habituellement en sérologie, est le sérum de cheval. Or, ce sérum contient l'antigène de Forsmann (Boe, 1942 [11]), et, il n'est pas impossible [106] qu'un certain effet anticomplémentaire indirect résulte d'une véritable réaction immunologique « antigène-anticorps », entre les sérums d'homme et de cheval.

Il est bien connu, d'autre part [164] que la qualité du complément, lui-même, influence le développement du P.A.C. : un sérum paraît posséder une activité inhibitrice d'autant plus forte que l'activité du C' est plus réduite (Nattan-Larrier et Steeg [98]).

Enfin, il faut remarquer que les techniques dans lesquelles le complément est fixé, à froid, sur les éléments sensibilisés, augmentent la fréquence des sérums anticomplémentaires.

Sur chacun des 70 sérums que nous avons examinés, ont été réalisées une réaction de Kolmer et une réaction de Debains : 40 sérums présentaient, seulement, un Kolmer anticomplémentaire, 12 avaient à la fois un Kolmer et un Debains A.C. et 18 n'étaient A.C. qu'en Debains. Or, les doses de C' utilisées sont plus petites dans la réaction

de Debains que dans celle de Kolmer. Il faut admettre, par conséquent, qu'une certaine quantité de C' est altérée lors de la longue fixation à froid de la méthode de Kolmer et que la quantité résiduelle n'est pas suffisante pour entraîner une hémolyse totale dans le tube témoin.

VIEILLISSEMENT.

Comme les sérums frais, les sérums vieillis peuvent acquérir, par chauffage à 56°, un pouvoir anticomplémentaire thermostable [94]. Mais leur étude est beaucoup plus complexe, étant donné que le vieillissement, à lui seul, peut déterminer l'apparition d'une activité inhibitrice considérée, par certains [65, 169], comme stable à la chaleur.

2) Fixation du complément et PAC thermostable.

L'inhibition qu'exercent certains sérums chauffés, ressortit à un phénomène d'adsorption ou, d'une façon plus générale, à une fixation non spécifique du C'.

Cette fixation obéit aux quatre lois suivantes, établies par Norgaard [105] :

I. — Pour une concentration constante de C', la quantité de complément, qui est fixée dans un temps donné, varie avec la concentration du sérum anticomplémentaire, la fixation étant d'autant plus importante que la quantité de sérum est plus élevée.

II. — Réciproquement, pour une concentration constante de sérum anticomplémentaire, la quantité de sérum fixé est proportionnelle à la concentration du complément.

III. — La fixation du C' sur un sérum inhibiteur thermostable est un phénomène réversible.

IV. — La quantité de C' qui se fixe par unité de temps décroît graduellement du début à la fin de la réaction.

Progressivement, il s'établit un état d'équilibre ; la concentration du C', libre, demeure alors constante dans le sérum.

Ces lois peuvent être considérées comme les lois de la dynamique de la réaction complément-sérum anticomplémentaire. En fait, les diverses fractions du C' ne sont pas toutes engagées dans cette réaction.

C'est, en 1946, que Maaloe [81 bis] émit l'hypothèse que le sérum anticomplémentaire fixait seulement l'un ou, peut-être, les deux composants thermolabiles du complément adéquate était détruit par la chaleur, le sérum était sursaturé de C' et si ce dernier, après une période de fixation adéquate était détruit par la chaleur, le sérum était de nouveau capable d'absorber une certaine quantité de complément. Mais, il ne pouvait plus en fixer autant qu'il pouvait le faire précédemment. Il absorbait seulement 20 à 30 % de la quantité qu'il avait fixée, primitivement, dans les conditions identiques.

Les travaux de Maaloe furent repris et confirmés par Norgaard [105] qui précisa que les sérums anticomplémentaires thermostables fixaient le composant II du C' (C'2).

En effet, C'2 est le seul composant qui soit susceptible, à dose suffisante, de faire réapparaître l'hémolyse dans une réaction anticomplémentaire. Etant donné qu'il est très difficile d'isoler chacun des composants du C', Norgaard utilisa des sérums dits spécifiquement inactivés, dont nous avons vu la préparation dans la première partie de ce travail : R1 représente le sérum frais privé de C'1, R2 = C' - C'2, etc...

Modes d'inactivation	Sérums inactivés	Composition				Effet sur la réactivation d'un C' inactivé par un sérum AC
		C'1	C'2	C'3	C'4	
CO (surnageant) ..	R1		+	+	+	Réactivation
CO (précipité)	R2	+		+	+	Pas de réactivation
Chaleur				+	+	Pas de réactivation
Hydrazine	R3	+	+		+	Réactivation
Liquoïde	R4	+	+	+		Réactivation

On voit, d'après ce tableau, qu'un complément, qui a été absorbé par un sérum anticomplémentaire, peut être régénéré par les seuls sérums qui contiennent C'2. Selon qu'il fixe peu ou beaucoup de C'2, un sérum est dit faiblement ou, au contraire, fortement anticomplémentaire.

II. — ETUDE CLINIQUE

Si certains auteurs, Kolmer, 1929 [58] et Osborn, 1937 [108], en particulier, n'accordent aucune signification clinique au P.A.C. thermostable des sérums humains, la plupart, cependant, ne partagent pas cette opinion. Sans aller jusqu'à admettre qu'elle a une valeur diagnostique [118], il faut bien reconnaître que cette activité inhibitrice est particulièrement fréquente, d'une part, dans la syphilis et d'autre part, dans divers états physiologiques ou pathologiques.

Les premières observations rapportées dans la littérature concernaient des sérums prélevés chez des malades urémiques. Mais, on s'aperçut très vite que le P.A.C. qu'avaient décrit Neisser et Doering, 1901 [102], pouvait se rencontrer dans des affections très variées : septicémies, pneumonies, néphrites, carcinomatoses, etc. (Bergman et Keuthe, 1906 [9]), mais, surtout dans la syphilis (Bauer, 1908 ; Hecht, 1909 ; Trinchese, 1913).

Sur 112 sérums anticomplémentaires thermostables, Becker, 1926 [6] trouvait que 48 % provenaient de malades syphilitiques et 39 %, de malades atteints d'une affection bactérienne (mycobactéries, streptocoques, pneumocoques...).

En 1927, Felke [29] signale le P.A.C., que peut présenter le sérum des femmes enceintes, mais insiste surtout sur sa fréquence dans les ictères par hépatite. Trenti, 1931 [153] reconnaît, également, que les maladies du foie s'ac-

compagnent, souvent, d'une activité inhibitrice du sérum sanguin. Il examina 374 malades possédant un sérum A.C. : 25 % étaient atteints d'une affection hépatique, généralement de nature parenchymateuse, 15 % étaient des paludéens, 12 % étaient des syphilitiques et 48 % présentaient des maladies diverses : infections, tumeurs, troubles circulatoires, ou métaboliques; maladies nerveuses, néphropathies, etc...

C'est, en 1932, que Mackenzie et Marshall [84] publient le rapport dont nous avons déjà fait mention, et dans lequel ils soulignent la grande fréquence du P.A.C. thermostable dans les parasitoses tropicales (trypanosomiase, leishmaniose, paludisme, amibiase, filariose).

Si Gutmann et Williams, 1936 [41] ont montré que le P.A.C. thermostable est, le plus souvent, en relation avec une hyperprotéïnémie, c'est surtout à Freund et Magnus-Lévy [32] et à Jersild [51] que revient le mérite d'avoir étudié l'activité inhibitrice des sérums myélomateux. Selon Jersild, le myélome multiple, ou maladie de Kahler, serait la maladie qui s'accompagnerait le plus volontiers d'un P.A.C. du sérum sanguin : sur 27 sérums fortement inhibiteurs qu'il examina 18 provenaient de malades atteints de cette affection.

Cependant, Lighter [78] n'est pas de cet avis. Dans un travail portant sur 30.000 sérums, il constate, en effet, que la fréquence du pouvoir antialexique est sept fois plus grande dans la syphilis que dans les autres affections. En outre, il attire l'attention sur certains sérums qui conservent leur P.A.C. pendant très longtemps, plus de dix ans parfois : 96 % de ces sérums seraient des sérums syphilitiques ; 17 sérums qui présentaient, à des examens pratiqués à plusieurs semaines ou plusieurs mois d'intervalle, des « réactions anticomplémentaires répétées » furent soumis à un test de Nelson (T.I.T.) : 15 étaient positifs.

Les observations de Olhagen [106] méritent également une mention particulière. Cet auteur a travaillé sur deux lots différents de sérums.

Le premier lot comprenait 268 sérums anticomplémentaires, examinés dans quatre laboratoires. Un tiers seulement de ces sérums furent contrôlés par plusieurs examens, en vue de rechercher la reproductibilité de leur pouvoir inhibiteur et d'éliminer toute intervention exogène. Autrement dit, il n'est pas exclu que soient compris dans ces 268 sérums un certain nombre de sérums souillés, possédant un P.A.C. artificiel. Quoi qu'il en soit, c'est avant tout, les affections hépatiques (hépatites, abcès circonscrits, tumeurs, cirrhose...), ensuite la syphilis et la tuberculose, enfin les maladies rénales et les troubles métaboliques, qui, selon Olhagen, s'accompagnaient, le plus souvent, d'un pouvoir antialexique du sérum sanguin.

Sur un deuxième lot de 58 sérums, qui présentaient un P.A.C. autonome, vérifié à plusieurs examens successifs, il montra, par ailleurs, qu'il existait une relation entre la valeur du P.A.C. qu'il rencontrait dans les affections hépatiques parenchymateuses, telles que la cirrhose, et la positivité de la réaction de Takata : sur 21 sérums, présentant un P.A.C. de titre élevé, 20 avaient une réaction de Takata positive.

A ce point de vue, Pontano [118] considère que le P.A.C. a une véritable valeur diagnostique : avec la positivité de la réaction de Takata et l'urobilinurie permanente, il serait, selon lui, l'un des signes fondamentaux d'une cirrhose au début.

Dans un autre ordre d'idées, La Grutta et Busa [66] ont étudié le titre du pouvoir anticomplémentaire thermostable en fonction du groupe sanguin : les différences qu'ils ont relevées sont minimales. L'activité inhibitrice des sérums du groupe B serait la plus élevée, ensuite, viendrait le groupe AB, puis le groupe O, et enfin le groupe A.

Quant à nous, nous avons dépouillé les observations de 70 sérums présentant un pouvoir antialexique thermostable. Ces sérums provenaient, exclusivement, de malades en traitement à l'Hôpital Militaire Desgenettes ; nous avons, en effet, éliminé de notre étude tous les sérums anticomplé-

mentaires qui étaient envoyés au laboratoire de Sérologie de l'Hôpital, par différents dispensaires de la 8^e Région Militaire, et qui, a priori, pouvaient être considérés comme

OBSERVATIONS CLINIQUES DE 70 SERUMS A.C. THERMOSTABLES

Syphilis	16
Syphilis isolée	8
Syphilis cirrhose	1
Syphilis + tuberculose	1
Syphilis + paludisme	5
Syphilis + paludisme + trachome	1
Paludisme	15
Paludisme isolé	7
Paludisme + syphilis	5
Paludisme + syphilis + trachome	1
Paludisme + amibiase	2
Tuberculose	7
Tuberculose pulmonaire (dont une associée à une syphilis)	6
Tuberculose oculaire	1
Parasitoses intestinales	3
Affections hépatiques	7
Cirrhose	2
Hépatite amibienne	1
Ictère à rechutes	1
Hépatosplénomégalie	2
Dysfonctionnement hépato-biliaire	1
Alcoolisme	8
Affections dermatologiques	4
Eczéma	2
Mycose	2
Accident post-vaccinal (vaccine)	1
Maladie de Hodgkin	1
Grossesse	1
Autres diagnostics	14

ayant été souillés pendant leur transport. Cependant, nous n'avons pas eu toujours la possibilité de soumettre chacun de nos 70 sérums à un nouvel examen en vue de confirmer

l'autonomie de leur pouvoir anticomplémentaire. Il se peut, par conséquent, que certains de ces sérums possédaient seulement une activité inhibitrice exogène. Par ailleurs, notre matériel est évidemment trop peu abondant pour nous permettre de tirer des conclusions générales sur la signification du P.A.C. thermostable.

Ces réserves étant faites, nous avons groupé l'ensemble de nos observations dans le tableau ci-joint. En fait, la plupart de nos sérums inhibiteurs provenaient surtout de deux services : le service des Contagieux du Professeur Sohier et le service de Dermato-Vénérologie du Médecin-Commandant Olivier.

La syphilis, le paludisme, les affections hépatiques et la tuberculose sont les maladies qui, dans notre étude, s'accompagnent le plus fréquemment d'un pouvoir anticomplémentaire du sérum sanguin.

Ce pouvoir est généralement passager : ainsi, chez un malade ayant fait, après vaccination anti-variolique, des accidents à manifestations oculaires, il n'a persisté que trois semaines. Mais, il peut également se maintenir pendant de longues périodes : il a été retrouvé à tous les examens pratiqués pendant plus de 5 ans chez une malade syphilitique confirmée.

Le P.A.C. thermostable se manifeste surtout dans la réaction de Kolmer. Dans certains cas, le plus souvent chez des paludéens, nous avons pu constater l'apparition simultanée d'une activité inhibitrice en Kolmer et de fausses positivités en floculation, ou même en Pällignost ; l'observation suivante est particulièrement démonstrative.

— Wal..., h., 21 ans (service du Professeur Sohier).

Aucun antécédent vénérien. Accès de paludisme autochtone, à *Plasmodium vivax* confirmé par le Laboratoire le 5-5-54 (nombreux schizontes et corps amiboïdes).

Sérologie hépatique et palustre : positives.

10-5-54 : Kline : 0, Kahn : +, Kolmer : +, Debains : 0, Pällignost : + + + +.

17-5-54 : Kline : 0, Kahn : + + +, Kolmer : anticomplémentaire.

Debains : 0, Palignost : + + + +.

20-5-54 : Palignost : + + + +.

24-5-54 : *Test de Nelson* : négatif 0 %.

En nous basant sur notre enquête personnelle et sur les travaux des différents auteurs dont nous avons analysé les publications, nous pouvons conclure que le pouvoir anticomplémentaire des sérums humains apparaît généralement dans les divers états physiologiques (grossesse) ou pathologiques (parasitoses, maladies microbiennes, affections viscérales, intoxication par les sulfamides, etc.) connus pour donner des fausses réactions positives en sérologie syphilitique classique.

III. — ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE

Les sérums, qui présentent un pouvoir anticomplémentaire thermostable, dû à la chaleur, ont fait l'objet de recherches physico-chimiques nombreuses. Il s'agissait de déterminer à quelle substance ou à quel groupe de composés chimiques étaient liées leurs propriétés inhibitrices.

Dès les premiers travaux de Noguchi, 1906 [104] et de Friedemann, 1910 [31], on vit s'affronter deux hypothèses : la première, celle de Noguchi, affirmait que la responsabilité du P.A.C. thermostable revenait à certains lipoïdes sériques, alors que Friedemann soutenait que les globulines, seules, devaient être accusées. Cette opposition se retrouve, également, dans les travaux récents de Olhagen, 1945 [106] et de Gelperin, 1954 [34].

Mais, en définitive, il se peut que les faits observés par les partisans de l'une ou l'autre de ces deux théories relèvent d'un même phénomène immunologique.

A. — Pouvoir anticomplémentaire et antigénicité des lipoides.

Noguchi [104], qui travaillait sur des sérums de chien, de mouton et de bœuf, isola, par extraction à l'éther et fractionnement par le benzol et l'acétone, une substance anti-hémolytique qu'il appela « protectine » : engagée dans une réaction de Bordet-Wassermann, cette substance se révélait anticomplémentaire.

Sa nature chimique la faisait classer dans le groupe des lipoides : elle était insoluble dans l'acétone et contenait du cholestérol, des acides gras, des glycérides neutres et probablement d'autres composés non définis. Noguchi admettait qu'elle préexistait à l'inactivation du sérum, le chauffage ayant seulement pour effet de la démasquer. Pour lui, le P.A.C. thermostable des sérums résultait, donc, d'une activité inhibitrice directe des lipoides ou, de façon plus précise, d'une adsorption du complément sur ces composés.

Les observations, que Christine Rice [123, 124] et Crowson [21] firent chez les oiseaux, devaient, d'ailleurs, confirmer les conclusions de Noguchi. Depuis les travaux de Lawrence et Riddle [73], de Warner et Edmond [166], et de Riddle et Burns [126] on savait que, durant la période de ponte, les lipides augmentaient de façon considérable dans le sérum des oiseaux femelles. Lorenz, Enteman et Chaikoff [81] avaient précisé, en particulier, que cette augmentation portait principalement sur les phospholipides.

Christine Rice et Crowson eurent le mérite de démontrer que cette surcharge phospholipidique entraînait l'apparition d'un pouvoir anticomplémentaire thermostable, dont le titre était d'autant plus élevé qu'elle était plus importante.

L'adsorption du C' sur les lipoides étant bien connue, il est hors de doute qu'un tel phénomène puisse, dans certains cas, être à l'origine de l'activité inhibitrice des sérums humains inactivés. Mais, d'après les travaux récents de Gelperin [34], les lipoides n'interviendraient pas tellement

par leur pouvoir anticomplémentaire que par leur antigénicité.

Cette antigénicité des lipoïdes a été démontrée par Sachs, Klopstock et Weill [133, 134] ; on sait que les antigènes lipoïdiques, utilisés dans le séro-diagnostic de la syphilis, sont des haptènes qui, conformément à la définition de Landsteiner, lorsqu'ils sont combinés avec une protéine, se comportent comme des antigènes complets, à la fois immunisants et révélateurs.

Or, en 1954, Gelperin [34] parvint à extraire d'un sérum humain, qui possédait un P.A.C. thermostable, un véritable antigène lipoïdique, ayant toutes les propriétés des antigènes syphilitiques classiques : par traitement à l'alcool et à l'éther, il isola une fraction lipidique qu'il additionna d'une quantité convenable de cholestérol et il obtint un antigène, qui, *in vitro*, pouvait servir au séro-diagnostic de la syphilis et qui, couplé avec une protéine, déterminait, *in vivo*, l'apparition d'anticorps.

Selon lui, le P.A.C. des sérums humains serait dû à une véritable réaction immunologique antigène-anticorps ; le complément ne serait pas fixé directement par les lipoïdes, mais serait adsorbé sur un complexe lipoïdes-antilipoïdes. La chaleur aurait pour rôle de démasquer l'antigène et de le rendre disponible, capable, par conséquent, de réagir avec l'anticorps qui lui correspond.

L'origine de cet antigène est encore obscure.

Sur le plan expérimental, les travaux de Bergmann et Savini [10], qui datent de 1907, ont prouvé que le P.A.C. thermostable des sérums de lapins empoisonnés par le phosphore est lié aux lésions hépatiques provoquées chez ces animaux par ce métalloïde. On sait, également, que des auto-anticorps peuvent se former dans diverses maladies de la peau (Hecht, Sulzberger et Weill [45]), du rein (Schwentker et Comptoir [41]), du foie (Vorlaender [163]), du système nerveux (Jervis et Ferraro [53] ; Kabat, Wolff et Bezer [56]), du cœur et des poumons (Cavelti [18] ; Frick [30]). Dans les maladies rénales ou

hépatiques, qui s'accompagnent de lésions parenchymateuses inflammatoires, Vorlaender [163] a pu révéler ces anticorps, en utilisant soit des suspensions d'organes, soit seulement des fractions protidiques, glucidiques ou lipidiques.

A la lumière de ces données, l'antigène de Gelperin peut être considéré comme *un auto-antigène de désintégration cellulaire*, apparaissant dans les divers états physiologiques ou pathologiques que nous avons étudiés précédemment.

B. — Pouvoir anticomplémentaire et anticorpopogénicité des globulines.

Les résultats de Noguchi et de Gelperin ne sont pas admis par tous les auteurs ; certains, en effet, affirment que le P.A.C. thermostable des sérums humains dépend, avant tout, des globulines sériques.

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, le rôle que jouent les euglobulines [31] et en particulier l'Euglobuline II de Sandor, dans la genèse du pouvoir anticomplémentaire thermolabile.

Gloor et Klinger, en 1920, montrèrent que certaines globulines devaient également intervenir, dans le développement du P.A.C. thermostable, puisque la précipitation des globulines les plus labiles par Hcl, N° 300 entraînait la disparition de ce pouvoir. Ce fait fut, d'ailleurs, vérifié par Auguste, 1934 [4] et par Hayes et Sachs, 1940 [43].

De nombreux auteurs, parmi lesquels nous citerons Gutman et Williams [41], et Jersild [51] se sont attachés, alors, à l'étude des perturbations protéiques observées dans les sérums A.C. Si, dans certains cas, on trouve bien soit une augmentation de l'ensemble des protéines, soit une augmentation isolée des globulines et une inversion du rapport sérine-globuline, il est, par contre, des sérums anticomplémentaires dont l'équipement protéique paraît normal. Et, qui plus est, des sérums très riches en globulines peuvent ne posséder aucune activité inhibitrice.

A la suite de ces travaux, on en vint à se demander si le pouvoir anticomplémentaire n'était pas en relation avec une protéine particulière et s'il ne tirait pas son origine, par conséquent, d'une variation qualitative des globulines sériques.

Freund et Magnus-Lévy [32] ont prouvé que la protéine de Bence-Jones n'avait aucun rôle dans le déterminisme de l'activité inhibitrice des sérums myélomateux. Mais, à l'ultracentrifugation, Jersild et Pedersen [52] mirent en évidence, dans ces sérums, une globuline très stable, qui n'existait pratiquement pas dans les sérums normaux et dont la constante de sédimentation (S 20) était de $7,0 \times 10^{-13}$ et le poids moléculaire de 160.000.

Ce sont surtout les travaux de Olhagen, 1945 [106] qui ont précisé les caractères de cette globuline, qui est le support du pouvoir anticomplémentaire thermostable. C'est une pseudo-globuline γ anormale. Olhagen propose de l'appeler pseudo-globuline γ x.

Elle existe dans tous les sérums anticomplémentaires thermostables. Mais, les sérums qui ont une faible activité inhibitrice en contiennent si peu qu'on l'isole généralement des sérums possédant un P.A.C. de titre élevé. Olhagen [106] la prépare de la façon suivante : par précipitation avec le phosphate de potassium (1,5 molécules, ce qui correspond à une saturation au $1/3$ avec le sulfate d'ammonium) il obtient une fraction globulinique qui contient les euglobulines de Friedemann et la pseudo-globuline γ x. Cette dernière est séparée des euglobulines, grâce à sa solubilité dans l'eau distillée.

Du point de vue électrophorétique, la pseudo-globuline γ x est totalement distincte de la pseudo-globuline γ normale : sa mobilité est, en effet, plus grande et son degré d'homogénéité plus important.

A l'ultracentrifugation, son poids moléculaire est également plus élevé : il serait de 170.000 alors que celui des pseudo-globulines γ normales est de 156.000 (selon Cohn).

Du point de vue chimique, il n'existerait aucune différence significative entre les pseudo-globulines γ et γx .

Du point de vue sérologique, les propriétés de la globuline de Olhagen sont particulièrement intéressantes : alors qu'elle ne présente aucune activité inhibitrice à l'état natif, elle devient anticomplémentaire lorsqu'elle est chauffée à 56° pendant une demi-heure.

Aussi, est-elle accusée d'être responsable du pouvoir anticomplémentaire thermostable des sérums humains. Cette accusation ne repose pas, d'ailleurs, sur cette seule observation, mais, également, sur d'autres arguments analysés en détails par Olhagen.

I. — Le pouvoir anticomplémentaire d'un sérum est proportionnel à la quantité de pseudo-globuline γx qu'il contient ; les sérums les plus fortement inhibiteurs sont ceux qui sont les plus riches en cette globuline.

II. — Le chauffage à 56° ne détermine l'apparition d'aucun pouvoir anticomplémentaire, dans les sérums dont la pseudo-globuline γx a été éliminée par électrophorèse ou par relargage.

III. — Ce pouvoir anticomplémentaire se retrouve, par contre, dans les solutions de pseudo-globuline γx , extraites de ces sérums et soumises aux effets de la température.

IV. — Les mêmes facteurs (température, filtration, dilution, pH), qui interviennent dans le développement de l'activité inhibitrice des sérums, interviennent également dans l'apparition du pouvoir anticomplémentaire des solutions de pseudo-globuline γx .

Par conséquent, le pouvoir inhibiteur thermostable des sérums humains paraît lié aux propriétés de la pseudo-globuline γx .

Olhagen pense que la chaleur dénature cette globuline. En effet, les solutions de pseudo-globuline γx chauffées sont opalescentes et présentent, à l'ultramicroscope, de fines granulations diffractant la lumière. D'autre part, l'électro-

phorèse de ces solutions ne relève plus un composé unique, mais deux composés, dont l'un est beaucoup plus mobile que la pseudo-globuline γx « native ». Enfin, l'urée, dont l'action dénaturante sur les protéines est bien connue, est susceptible de faire apparaître le pouvoir anticomplémentaire de la pseudo-globuline γx .

Du point de vue physio-pathologique, la signification de la globuline de Olhagen est encore obscure. Mais, si l'on compare sa mobilité électrophorétique et celle des globulines-anticorps, il est probable qu'elle se range dans le groupe des globulines immunitaires. Olhagen, lui-même, est prêt à admettre cette hypothèse.

Conclusions.

Trois théories sont donc proposées, pour expliquer le pouvoir anticomplémentaire thermostable des sérums humains :

a) *Celle de Noguchi*, pour qui le P.A.C. est dû à une action inhibitrice directe des lipoides ;

b) *Celle de Gelperin*, qui pense que le complément est fixé sur un complexe antigène-anticorps ;

c) *Celle de Olhagen*, qui affirme que l'activité inhibitrice est liée aux propriétés de la pseudo-globuline γx .

Si l'on considère que, dans l'hypothèse de Gelperin, l'antigène seul est connu, et si l'on admet que la globuline de Olhagen est un anticorps, il est possible d'imaginer une quatrième théorie qui ferait la synthèse des trois autres ; mais, jusqu'à ce jour, aucun travail n'est venu démontrer que la pseudo-globuline γx est un auto-anticorps, qui correspond, sinon à l'antigène de Gelperin, du moins à un endo-antigène du même type. Aussi cette hypothèse est-elle avancée sous toutes réserves.

De toute façon, qu'il soit thermolabile ou thermostable, le pouvoir anticomplémentaire autonome des sérums frais apparaît généralement dans les maladies qui touchent le système réticulo-endothélial et qui sont connues pour donner des réactions faussement positives en sérologie syphilitique. Par conséquent, l'euglobuline I1 et la pseudo-globuline γx ont, en définitive, la même signification.

Or, nous avons vu que Sandor considère l'euglobuline I1, comme le protoplasme des macrophages désagrégés. Il est probable, à notre avis, que la formation de pseudo-globuline γx corresponde à une réaction de défense de l'organisme, vis-à-vis de certains produits de désintégration cellulaire.

CHAPITRE IV

POUVOIR ANTICOMPLEMENTAIRE DES SERUMS VIEILLIS

Si nous étudions, dans un chapitre séparé, le pouvoir anticomplémentaire des sérums vieillis, c'est parce qu'il présente des caractéristiques qui méritent d'être signalées.

Son autonomie fut, cependant, contestée par Bender [8] ; pour cet auteur, l'anticomplémentarité, qui se développe dans les sérums vieillis était due, en effet, à des souillures microbiennes et devait entrer dans le cadre général des activités inhibitrices artificielles.

Mais, depuis les travaux de Zinsser et Johnsson, 1911 [168] et de Kyutoku, 1919 [65], il est bien connu que tous les sérums humains deviennent anticomplémentaires, en vieillissant, même lorsqu'ils sont conservés stérilement (en ampoules scellées ou après addition d'un antiseptique).

Le P.A.C. de vieillissement n'a pas fait, pour autant, l'objet de recherches très nombreuses. Assez rares sont les publications qui ont trait à son étude. Nous pensons qu'il y a deux raisons, surtout, à ce désintéressement : tout d'abord, il ne gêne pas les sérologistes, puisque, chez l'homme du moins, son délai d'apparition est relativement long ; ensuite, il ne présente aucun intérêt pour les cliniciens, étant donné que tous les sérums humains, sans exception, peuvent l'acquérir.

En vérité, les sérums vieillis peuvent présenter différents types d'inhibition hémolytique. Au risque de paraître schématique, nous distinguerons :

I. — L'action du vieillissement sur les sérums inactivés.

II. — L'action du vieillissement sur les sérums non inactivés.

I. — Action du vieillissement sur les sérums inactivés.

a) Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que le chauffage d'un sérum à 56° pendant une demi-heure peut entraîner le développement d'un pouvoir anticomplémentaire thermostable.

Le vieillissement n'a pas une action constante, sur ces sérums inhibiteurs (Nattan-Larrier et Grimard [94]). En effet, si pour certains d'entre eux (43,7 %), il détermine la disparition de leur pouvoir anticomplémentaire en 20 à 35 jours, pour d'autres, au contraire, il provoque une augmentation de leur degré d'anticomplémentarité.

b) La plupart des sérums inactivés ne présentent, cependant, aucune activité inhibitrice. Selon Nattan-Larrier et Grimard [94], ces sérums sont incapables d'acquérir un pouvoir anticomplémentaire lorsqu'ils sont soumis au vieillissement.

Mais, en fait, la majorité des auteurs ne partage pas cette opinion. Sur 25 sérums inactivés, conservés à la glacière à 5°, en ampoules scellées, nous avons pu constater, nous-même, que tous étaient devenus anticomplémentaires en trois semaines. Nous n'avons pas déterminé le titre exact de leur pouvoir antialexique.

D'après Auguste [3], ce titre serait généralement plus faible que celui du P.A.C. des mêmes sérums, conservés dans les conditions identiques, sans inactivation préalable.

II. — Action du vieillissement sur les sérums non inactivés.

a) Un sérum non inactivé peut posséder un pouvoir anticomplémentaire naturel thermolabile, généralement en

relation avec un taux élevé d'euglobuline I1. Le vieillissement, qui respecte pendant très longtemps les euglobulines sériques [158], respecte aussi ce P.A.C. naturel, qui apparaît d'ailleurs plus élevé dans les sérums vieillis que dans les sérums frais.

En effet, lorsqu'il est titré, par exemple, par la méthode de Vargues et Labrosse, le complément propre du sérum est détruit et ne vient pas, par conséquent, s'ajouter aux deux unités alexiques qu'apporte le sérum de cobaye. De plus, cette augmentation peut, également, résulter de l'activité inhibitrice autonome qui se développe sous l'action du vieillissement.

b) Ce type d'inhibition hémolytique (P.A.C. de vieillissement) existe dans tous les sérums non inactivés vieillis.

— *Son délai d'apparition est variable* ; il varie avec les espèces : très court chez le lapin, il est plus long chez l'homme et chez le cobaye. Il dépend aussi des modalités de conservation du sérum, et en particulier de la température. Selon Kyutoku, à 37°, il se développerait en 3 à 7 jours, à la température du laboratoire en 8 jours environ et en 31 jours à une température de 0° à +2°.

En vérité, il peut apparaître plus rapidement, car dès le 5^e jour, certains sérums, conservés en glacière manifestent déjà une activité antialexique (Nattan-Larrier et Grimard [95]).

Par contre, pour les sérums congelés, son délai d'apparition est de l'ordre de plusieurs mois.

— Avant qu'il ne se manifeste, il existe une période pendant laquelle le sérum, vieillissant, donne des réactions faussement positives en sérologie syphilitique. Ce fait a été signalé, la première fois, par MM. Sohier, Bénazet et Brottes [16, 146] qui l'observèrent dans les réactions de fixation du complément utilisant les antigènes tréponémiques (souche Reiter). MM. Bénazet et Lartigau [72] viennent de préciser que ces fausses réactions se rencontrent essentiellement en technique de Kolmer, où la fixation du C' s'effectue à froid.

Avec notre ami, le Docteur Migne, nous avons pu constater le même phénomène avec les antigènes cardiolipidiques classiques (réaction de Kolmer quantitative). A titre d'exemple, nous rapportons les résultats obtenus sur deux sérums, l'un négatif, l'autre positif.

DATES		K pur	K 1/2,5	K 1/5	K 1/10	K 1/20	K 1/40
1 ^{er} examen . . .	TR	0	0	0	0	0	0
	TS	0	0	0	0	0	0
2 ^e examen . . .	TR	++++	0	0	0	0	0
Après une semaine . . .	TS	0	0	0	0	0	0
3 ^e examen . . .	TR	++++	+++	±	0	0	0
Après deux semaines . . .	TS	+	0	0	0	0	0
4 ^e examen . . .	TR	++++	++++	++++	++++	+++	0
Après trois semaines . . .	TS	++++	++++	++++	++	0	0
1 ^{er} examen . . .	TR	++++	+++	+	0	0	0
	TS	0	0	0	0	0	0
2 ^e examen . . .	TR	++++	++++	++	0	0	0
Après une semaine . . .	TS	0	0	0	0	0	0
3 ^e examen . . .	TR	++++	++++	++++	++	0	0
Après deux semaines . . .	TS	+++	+	0	0	0	0
4 ^e examen . . .	TR	++++	++++	++++	+++	+	0
Après trois semaines . . .	TS	+++	+	±	0	0	0

Il est vraisemblable qu'une certaine quantité de complément soit détruite, lors de la longue fixation à froid qui caractérise la réaction de Kolmer. Mais il se peut qu'un autre phénomène intervienne également, à savoir une activité inhibitrice latente du sérum sanguin vieillissant.

En effet, un sérum qui a vieilli de quelques jours seulement, ne possède pas encore un pouvoir anticomplémentaire suffisant pour le manifester dans le tube-témoin, mais, lorsqu'il se trouve en contact avec un antigène, qui possède lui-même un pouvoir antialexique, l'inhibition résultante est susceptible de faire apparaître la fausse positivité, d'autant plus que leurs pouvoirs anticomplémentaires respectifs ne s'additionnent pas de façon mathématique, mais selon une formule du type suivant :

$$(P.A.C. \text{ (sérum)} + P.A.C. \text{ [antigène]}) \cdot n$$

dans laquelle n est toujours plus grand que 1 (Wadsworth et Maltaner [164]).

Après un séjour de trois à quatre semaines à la glacière, le P.A.C. des sérums vieillis atteint sa valeur maxima, qui est généralement très élevée : fréquemment, en effet, la quantité de complément fixé dépasse 6 unités (Auguste [3]).

A notre connaissance, il n'a pas été déterminé sur quelle fraction complémentaire s'exerce l'activité inhibitrice des sérums vieillis.

Quant aux résultats relatifs à la thermosensibilité du P.A.C. de vieillissement, ils sont contradictoires.

Zinsser et Johnsson [168] et Kyutoku [65] considéraient qu'il était thermolabile, puisqu'il disparaissait après un chauffage à 56° pendant 15 minutes. Mais Auguste [3], par contre, put constater qu'il résistait à un chauffage prolongé pendant une heure.

Il est certain que le P.A.C. naturel thermolabile peut être une cause d'erreur et faire rapporter au vieillissement un type d'activité, dont il n'est pas responsable.

Mais, sur des sérums dont le pouvoir anticomplémentaire était indiscutablement lié au seul vieillissement, Nattan-

Larrier, Grimard et Dufour [96] observèrent, néanmoins, que la température de 56° maintenue pendant une demi-heure, faisait disparaître toute activité inhibitrice dans 55,6 % des cas. Si cette température est portée à 60°-62°, le pourcentage des sérums qui présentent un P.A.C. thermolabile est de 64,5 %. Ces auteurs estiment que le vieillissement détermine seulement l'apparition d'un pouvoir antialexique thermolabile, le P.A.C. thermostable des sérums vieillis ne serait, en quelque sorte, qu'un artefact dû aux perturbations physico-chimiques qu'apporte le chauffage.

Sans entrer dans cette discussion, nous ferons seulement remarquer que la chaleur n'a certainement pas la même action sur les sérums vieillis que sur les sérums frais, puisque, nous l'avons vu dans le chapitre précédent, le P.A.C. thermostable des sérums frais, s'il n'est pas rare, est loin cependant de se rencontrer dans 44,4 % des sérums inactivés !

— Du point de vue physico-chimique, les sérums vieillis anticomplémentaires n'ont pas fait l'objet de recherches très approfondies.

Certains auteurs [38, 96] se sont contentés d'admettre que le vieillissement comme la chaleur dissociait les infrastructures sériques et libérait une substance anti-complémentaire.

Nattan-Larrier, Steeg et Dufour [99] montrèrent que les sérums traités par le kaolin sont incapables d'acquérir un P.A.C. de vieillissement. Le kaolin adsorbant le complément, on pouvait se demander si le vieillissement ne transformait pas ce complément en un « complément-toïde » [26] ou s'il ne dissociait pas un complexe « complément-anticomplément » [9, 92].

En fait, si le pouvoir anticomplémentaire se développe bien sous l'action de facteurs physico-chimiques, qui agissent concurremment pour le faire apparaître et pour détruire l'alexine, ces facteurs n'agissent pas sur les mêmes molécules pour produire ce double effet, puisque la richesse

en complément d'un sérum ne présente aucune corrélation avec le P.A.C. qu'il peut acquérir (Nattan-Larrier, Grimard et Dufour [96]).

Quels sont donc les phénomènes qui conditionnent le développement du P.A.C. de vieillissement ?

Si Mousseron et Huc ont constaté une augmentation de l'entraînement des lipides par les globulines, Ardry et Fontaine [2] rapportent également à une précipitation de certains lipides les modifications qu'ils relèvent dans le diagramme électrophorétique des sérums vieilliss.

Ils distinguent, en effet, trois types de liaison lipoprotéiques : association lâche, cénapse et liaison très puissante de la β 1 lipoprotéine. Le vieillissement scinde, avant tout, les associations lâches, libérant les lipides qui sont accolés à la surface des protéines par simple attraction de chaînes hydrophobes.

Une fois libérés, ces lipides précipitent en formant des agrégats soit de type α , soit de type β . Si l'on admet, en effet, que les lipides sont en partie responsables des phénomènes d'aggrégation du type Sørensen (par solvation réciproque des chaînes lipidiques et actions de Van der Waals), l'on conçoit que leur libération, par le vieillissement, puisse entraîner des perturbations dans le protéinogramme normal du sérum sanguin.

Les agrégats qui se forment peuvent masquer les lipoprotéines vraies (Tayeau [150], Machebœuf et Berger-Jeulin [83]) et diminuer la surface adsorbante des protéines, pour les sels biliaires par exemple (Tayeau et Rolland [151]).

Du point de vue sérologique, il est probable qu'ils soient aussi à l'origine des faits observés par Maurer et Weigle [87]. Utilisant la méthode de Heidelberger, ces auteurs ont constaté que la quantité d'azote correspondant au complément fixé sur les complexes antigène-anticorps était plus élevée dans les sérums vieilliss que dans les sérums frais.

Si, par conséquent, ces agrégats peuvent se fixer sur les complexes antigène-anticorps, rien ne nous empêche de

supposer qu'ils peuvent se condenser sur le complément lui-même et l'empêcher, ainsi, de manifester son activité hémolytique.

En définitive, le pouvoir anticomplémentaire des sérums vieillis serait essentiellement lié à une altération de l'équilibre du sérum sanguin et non pas à une substance déterminée.

CONCLUSIONS

Notre travail est une revue générale des travaux consacrés au pouvoir anticomplémentaire des sérums humains, et un essai de mise au point de l'état actuel de cette question.

I. — Un sérum est dit anticomplémentaire, lorsqu'il entrave ou empêche, à lui seul, l'activité hémolytique du complément sur des globules rouges sensibilisés au cours de la réaction dite de fixation du complément.

II. — L'étude de la reproductibilité des réactions anticomplémentaires permet de distinguer deux modes d'inhibition hémolytiques, l'un artificiel, l'autre autonome.

III. — Le pouvoir anticomplémentaire artificiel résulte de la contamination du sérum par divers agents chimiques ou biologiques.

IV. — Le pouvoir anticomplémentaire autonome des sérums frais se rencontre généralement dans les maladies qui touchent le système réticulo-endothélial et qui sont connues pour donner des réactions faussement positives en sérologie syphilitique classique. Ce pouvoir anticomplémentaire est, soit thermolabile, soit thermostable.

a) Le pouvoir anticomplémentaire thermolabile se manifeste dans les réactions de fixation du complément, du type réaction de Hecht, qui utilisent le sang frais. Il est lié à l'euglobuline II_f, de Sandor.

b) Le pouvoir anticomplémentaire thermostable intervient dans les réactions classiques, comme celles de Bordet-Wassermann. Il est sous la dépendance d'une pseudo-globu-

line anormale, la pseudo-globuline γ_x , qui peut être considérée comme un auto-anticorps, correspondant à un endo-antigène de désintégration cellulaire.

V. — Le pouvoir anticomplémentaire autonome des sérums vieillis n'a aucune signification clinique. Il résulte de la tendance prononcée que possèdent les protéines sériques vieilles à se condenser en agrégats. Avant de donner des réactions anticomplémentaires, un sérum vieilli peut donner des réactions faussement positives.

Vu :

LE DOYEN :

H. HERMANN.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

SOHIER.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 10 Novembre 1955

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARDRY R. — Recherches électrophorétiques sur le sérum humain chauffé. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1951, 33, 236.
2. ARDRY R. et Mlle FONTAINE. — Sur la délipidation du sérum. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1951, 33, 1.497.
3. AUGUSTE C. — Sur le pouvoir anticomplémentaire du sérum humain. *C.R. Soc. Biol.*, 1934, 116, 770-772.
4. AUGUSTE C. — La réaction de Bordet-Wassermann dans le sérum débarrassé de la fraction précipitable par HCl. *Annales Inst. Pasteur*, 1936, 56, 17-45 et *Presse Médicale* n° 45, 1936.
5. BAUER J. — Zur Methodik des serologischen Luesnachweises. *Deut. Med. Wochenschrft.*, 1908, 34, 698.
— *Berlin Klin. Wochenschrft.*, 1908, 17, 834.
6. BECKER W. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1926, 12, 265.
7. BEGEY A.-B. — Pouvoir complémentaire du sérum sanguin dans quelques dermatoses. *G. Batteriol. Immunol. Ital.*, 1948, 38, 273.
8. BENDER E. — Untersuchungen ueber die Eigenhemmung der Sera bei der Wassermannschen Réaktion und ihre Vermeidung. *Mediz. Welt.*, 1932, 6, 292-296.
9. BERGMANN G. et KEUTHE W. — Die Hemmung der Hämolyse durch inaktivirte menschliche Sera. *Ztschr. exp. Path. und Therap.*, 1906, 3, 255-273.
10. BERGMANN G. et SAVINI E. — Das hämolytische Hemmungsphänomen bei Phosphorvergiftung und anderen pathologischen Processen. *Ztschr. exp. Path. und Therap.*, 1907, 4, 817-829.
11. BOE J. — *Nord. Med.*, 1942, 15, 2.021.
12. BORDET J. — *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses*. Masson, Paris, 1939.
13. BORDET J. et GAY. — L'absorption de l'alexine et le pouvoir antagoniste des sérums normaux. *Annales Inst. Past.*, 1908, 22, 625-643.
14. BORDET P. et CHOMÉ N. — Propriétés des sérums soumis à l'action des hautes pressions. *Annales Inst. Past.*, 1950, 79, 532-546.
15. BRAND E. — Ueber das Verhalten der Komplémente bei der Dialyse. *Berlin. Klin. Wochenschrft.*, 1907, 44, 1.075-1.079.
16. BROTTES Henri. — Réactions de fixation du complément utilisant les antigènes tréponémiques (Souche Reiter). *Thèse méd.*, Lyon, 1954.

17. BRUMFIELD H.-P. — A factor of complement inactivated by histamine or ethylenediamine. *J. of Immunol.*, 1954, 72, 393.
18. CAVELTI P.-A. — Autoantibodies in rheumatic fever. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, 60, 379-381.
19. CERNOVODEANU J. et HENRI V. — Activation du pouvoir hémolytique de certains par les sels de magnésium. *Biol.*, 1906, 60, 571-573.
20. CHICK H. et MARTIN C. — On the heat coagulation of proteins. *J. Physiol.*, 1910, 40, 404-430.
21. CROWSON C.-N. — « Non spécifique » complement-fixing activity of cloudy avian sera. Preliminary chemical studies of turkey and chicken sera. *Can. J. Comp. Med.*, 1949 (août), p. 197-204.
22. COLEMAN et APPLEMAN. — Influence des anticoagulants : séquestrène, oxalate, citrate et tréburon sur le séro-diagnostic de la syphilis. *Amer. J. Syph.*, 1954, 54, 572.
23. DAVIS B.-D., KÁBAT E., HARRIS A., MOORE D.-H. — Anticomplementary activity of serum globuline. *J. of Immunol.*, 1944, 49, 223-233.
24. VON DUNGERN F. — Beiträge zur Immunitätslehre. *München Med. Wchnschrft.*, 1900, 47, 677-680.
25. EHRLICH P. et MORGENROTH J. — Ueber Hämolsine. *Berlin. Klin. Wchnschrft.*, 1900, 37, 453-458, 681-687.
— *Berlin. Klin. Wchnschrft.*, 1901, 38, 251-257, 569-574, 598-604.
26. EHRLICH P. et SACHS H. — Ueber den Mechanismus der Ambozeptorenwirkung. *Berlin. Klin. Wchnschrft.*, 1902, 38, 492-496.
27. EHREMAN R. et STERN R. — Mittheilungen zur Wassermann'schen Réaktion. *Berlin. Klin. Wchnschrft.*, 1910, 47, 282-285.
28. FERRATA A. — Die Unwirksamkeit der komplexen Hämolsine in salzfreien Lösungen und ihre Ursache. *Berlin. Klin. Wchnschrft.*, 1907, 44, 366-369.
29. FELKE H. — Die Wassermannsche Reaktion mit erhöhten Serumengen. *München Med. Wchnschrft.*, 1927, 74, 1.702-1.704.
30. FRICK W. — Tierexperimentelle Untersuchungen über eine tuberculös allergische Myokarditis. *Ztschrft. ges. exp. Med.*, 1951, 117, 393-403.
31. FRIEDEMANN U. — Experimentelle Untersuchungen zur Théorie der Wassermannschen Réaktion. *Ztschrft. Hyg. und Infectiionskr.*, 1910, 67, 279-348.
32. FREUND R. et MAGNUS-LÉVY A. — Multiple Myelome; über Besonderheiten der Blutzusammensetzung (Eigenhemmung, Koagulation, Hyperproteinämie usw.). *Ztschrft. Klin. Med.*, 1932, 121, 1-13.
33. FUCHS H. — *Ztschrft. Nmmunit. forschg.*, 1930, 67, 272.
34. GELPERIN A. — La réaction anticomplémentaire dans le séro-diagnostic de la syphilis. *Amer. J. Syphilis, gono., vene. dis.*, 1954, 38, 304-307.

35. GENGOU O. — Calcium et alexine. *Annales Inst. Past.*, 1952, 83, 561-575.
36. GENGOU O. — Contribution à l'étude de l'hémolyse par l'alexine de cobaye. *Annales Inst. Past.*, 1954, 87, 241-255.
37. GLOOR W. et KLINGER R. — Untersuchungen über die Lipoid-Fällungsreaktionen syphilitischer und normaler Serum. *Ztschrft. Immunit. forschg. exp. Therap.*, 1920, 29, 435-444.
38. GOLDIE H. — Recherches sur l'alexine et les substances anti-alexiques du sérum de cheval. *C.R. Soc. Biol.*, 1936, 121, 1.282-1.286.
39. GORDON J. et ATKIN W.-R. — The effects of sodium hexametaphosphate (Calgon) on the complement action of serum. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 1941, 22, 226.
40. GORDON J., WHITEHEAD H.-R. et WORMALL A. — Calcium and complement action. *Biochem. J.*, 1926, 20, 1.036.
41. GUTMANN A.-B. et WILLIAMS R.-D. — *J. Clin. Invest.*, 1936, 15, 458.
- 41 bis. GUTMANN A.-B. Cité par VARGUES et LABROSSE [160].
42. HARA K. — Untersuchungen über die Eigenhemmung der Sera. *Ztschrft. Immunit. forschg.*, 1913, 17, 208-218.
43. HAYES W. et SACHS H. — Réaction anticomplémentaire du sérum et réaction Wassermann. *J. of Path. and Bact.*, 1940, 51, 455-458.
44. HECHT H. — Untersuchungen über hämolytische eigenhemmende und komplementäre Eigenschaften des menschlichen Serums. *Wien. Klin. Wchnschrft.*, 1909, 22, 265-269.
45. HECHT R., SULZBERGER M. et WEIL H. — Studies in sensitization to skin. *J. exp. Med.*, 1943, 78, 59.
46. HEIDELBERGER M. — Quantitative chemical studies on complement or alexine. *J. exp. Med.*, 1941, 73, 681-694.
47. HEIDELBERGER M. et MAYER M.-M. — Quantitative studies on complement. *Advances in Enzymology* (New-York), 1948, 8, 71.
48. HOKE E. — Ueber Komplémentbindung durch Organzellen. *Centralblatt f. Bakt.*, 1903, 34, 692-696.
49. ILINE. — Contribution à l'étude du complément et de ses fractions. *Thèse médecine*, Paris, 1944.
50. JACQUES L.-B. — *Revue d'Hémo.*, 1952, 7, 74.
51. JERSILD M. — Die antikomplémentäre Eigenschaft des Serums bei Myelompatienten. Die Möglichkeit einer serodiagnostischen Probe auf dieser Grundlage. *Ztschrft. Klin. Med.*, 1936, 130, 670-678.
52. JERSILD M. et PEDERSEN K. — Anticomplementary serum from patient with myeloma, investigated by means of Svedberg ultracentrifuge. *Acta Path. et Microbio. Scandi.*, 1938, 15, 426-434.
53. JERVIS G.-A. et FERRARO A. — Experimental disseminated encephalopathy in monkey. *Arch. Neur. Psych.*, 1940, 43, 195-209.

54. JORDAN F.-L.-J. — Propriétés anticomplémentaires de la moelle osseuse dans certaines maladies. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, 74, 355-356.
- 54 bis. JORDAN F.-L.-J. — Propriétés anticomplémentaires de la moelle sternale sous l'influence de la rate. *Sang.*, 1950, 21, 184.
55. JORDAN F.-L.-J. — *Acta Médica Scand.*, 1953, 144, 268-274.
56. KABAT E.-A., WOLFF A. et BEZER A.-E. — Rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in rhesus monkeys by injection of heterologous and homologous brain tissue [with adjuvants. *J. Exp. Med.*, 1947, 85, 117-130.
57. KELLOG W.-H. et WELLS L.-A. — The influence of magnesium salts on amboceptor and complement titrations. *J. Lab. Clin. Med.*, 1926, 12, 153-156.
58. KOLMER J. — Serum diagnosis by complement fixation. London, 1929.
59. KOLMER J. et LYNCH E.-R. — Anticomplementary reactions in complement-fixation tests for syphilis : a modified Sachs method for cerebro-spinal fluid. *Amer. J. Clin. Path.*, 1955, 25, 102.
60. KOLMER J. et TRIST M. — *J. Infect. Dis.*, 1916, 18, 64.
61. KOSSOWITCH et CANNAT. — Contribution à l'étude des phénomènes d'adsorption et d'élution en sérologie. Fixation non spécifique du complément. *C.R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 1.068.
62. KOSSOWITCH, ILINE et COULON. — Mécanisme de l'hémolyse spécifique et rôle des différentes fractions du complément. *C.R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 170.
63. KRAUS R. et VOLK. — *Wien. Klin. Wchnschrft.*, 1907, p. 515.
64. VON KROGH M. — Colloïdal chemistry and immunology. *J. Infect. Dis.*, 1916, 19, 452-477.
65. KYUTOKU [T. — A study of the thermolabil and thermostabil antilynsins (anticomplementary substances) of human serum. *J. of Immunol.*, 1919, 4, 239-274.
66. LA GRUTTA L. et BUSA R. — Recherche sul potere anticomplementare autonomo dei sieri (in rapporto al gruppo sanguigno). *Med. Spr. Arch. Ital.*, 1942, 10, 124.
67. LAMBERT H.-P. et RICHLEY J. — The action of mucin in promoting infections : the anticomplementary effect of mucin extracts and certain other substances. *Brit. J. Exp. Path.*, 1952, 33, 327-340.
68. LANDSTEINER K., MÜLLER R. et POETZL O. — *Wien. Klin. Wchnschrft.*, 1907, 50, 514 et 1.566.
69. LANGE K. et WENK E.-J. — Complement components in the sera and urines of patients with severe proteinurias. *Amer. J. Med. Sci.*, 1954, 228, 448.
70. LANGE K. et WENK E. — Investigations in to the site of complement loss in expérimental glomerulonephritis. *Amer. J. Med. Sci.*, 1954 228, 454.
71. LAPORTE R., HARDRE DE LOOZE L. et SILLARD R. — Contribution à l'étude du complément. *Annales Inst. Past.*, 1955, 89, 16-44.

72. LARTIGAU. — *Thèse méd.*, Lyon, 1955.
73. LAWRENCE J.-V. et RIDDLE O. — *Amer. J. Physiol.*, 1916, 41, 430-437.
74. LEBON J., VARGUES R. et EISENBETH R. — Etude de quelques propriétés des sérums de cirrhotiques. *Semaine des Hôpitaux* (*Arch. Biol. Méd.*), 1955, 3, 147.
75. LECOMTE DU NOUY P. — La température critique du sérum. *Actu. Scien. et Indus.*, Paris, Hermann, 1936.
76. LEPOW I.-H., PILLEMER L. et RATNOFF O.-D. — The influence of calcium ions on the inactivation of human complement and its components by plasmin. *J. Exp. Med.*, 1953, 98, 277-289.
77. LEVINE L., COWAN K.-M., OSLER A.-G., MAYER M.-M. — Studies on the role of Ca^{++} et Mg^{++} in complément fixation and immune hemolysis. *J. of Immunol.*, 1953, 71, 359.
78. LIGHTER A.-G. — Observations on anticomplementary reactions. *Arch. Derm. Syph.*, 1953, 67, 362-368.
79. VAN LOGHEN J.-J., FRENKEL H., VAN DEN HART M. — Recherches sérologiques dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique a frigore. Rapports et communications du IV^e Congrès International de la Société Internationale de Transfusion sanguine. Lisbonne, 1951. Edit. Expan. Scien., 274-283.
80. LOISELEUR J., CROVISIER C. et TILLARD J. — Sur la dénaturation du sérum par le chauffage. *C.R. Acad. Scien.*, 1944, 218, 351.
81. LORENZ F.-W., ENTEMAN C. et CHAIKOFF I.-L. — Influence of age, sex and ovarian activity on blood lipids of domestic fowl. *J. Biol. Chem.*, 1938, 122, 619-633.
- 81 bis. MAALOE O. — *Thèse*, 1946, Copenhague.
82. MACGHEE R. — The effects of malaria infection on the titer of complement and its components in ducks. *J. of Immunol.*, 1952, 68, 421.
83. MACHEBŒUF M. et Mlle BERGER-JEULIN. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1950, 325, 17.
84. MACKENZIE R.-D. et MARSHALL R.-S. — Some observations on anticomplementary sera. *J. Path. Bact.*, 1932, 35, 175-182.
85. MANDELBAUM M. — Eine neue Verfeinerung der Wassermannschen Reaktion. *Munch. Med. Wchnschrft.*, 1918, 65, 294.
86. MANWARING W.-H. — The action of certain salts on the complement in immune serum. *J. Infect. Dis.*, 1904, 1, 112-126.
87. MAURER P.-H. et WEIGLE W. — The persistence of complement in aged sera. *J. of Immunol.*, 1953, 71, 284.
88. MAYER M.-M., CRAFT C., GRAY M.-M. — Kinetic studies on immune hemolysis. *J. Exp. Med.*, 1948, 88, 427-444.
89. MAYER M.-M., OSLER A., BIER O., HEIDELBERGER M. — The activating effect of magnesium and other cations on the hemolytic function of complement. *J. Exp. Med.*, 1946, 84, 535.

90. MIRSKY A. — *Cold Spring Harb. Symposia Quant. Biol.*, 1938, 6, 8.
91. MUIR R. et BROWNING C. — On the filtration of serum complement. *J. Path. Bact.*, 1909, 13, 232-238.
92. MÜLLER R. — Ueber die Bedeutung der Eigenhemmung. *Wien. Klin. Wchnschrft.*, 1916, 29, 1.239-1.240.
93. NATTAN-LARRIER L. et GRIMARD L. — Action anticomplémentaire des extraits de culture de tissus. *C.R. Soc. Biol.*, 1936, 122, 1.191-1.193.
94. NATTAN-LARRIER L. et GRIMARD L. — Action combinée de la chaleur et du vieillissement sur le pouvoir anticomplémentaire. *C.R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 116.
95. NATTAN-LARRIER L. et GRIMARD L. — Action du vieillissement sur l'alexine du sérum humain. *C.R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 512.
96. NATTAN-LARRIER L., GRIMARD L. et Mlle DUFOUR J. — Action du vieillissement sur le pouvoir anticomplémentaire du sérum humain. *C.R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 113.
97. NATTAN-LARRIER L., GRIMARD L. et Mlle DUFOUR J. — Relations entre l'alexine et le pouvoir anticomplémentaire du sérum. *C.R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 850.
98. NATTAN-LARRIER L. et STEEG L. — Rôle du sérum de cobaye dans la réaction du dosage du P.A.C. *C.R. Soc. Biol.*, 1939, 131, 1.190-1.192.
99. NATTAN-LARRIER L., STEEG L. et DUFOUR J. — Inactivation du sérum par le kaolin et développement du pouvoir anticomplémentaire. *C.R. Soc. Biol.*, 1938, 127, 1.207-1.209.
100. NATTAN-LARRIER L., STEEG L. et DUFOUR J. — Le pouvoir anticomplémentaire naturel. *C.R. Soc. Biol.*, 1938, 128, 861.
101. NATTAN-LARRIER L., STEEG L. et DUFOUR J. — Les caractères du pouvoir anticomplémentaire naturel. *C.R. Soc. Biol.*, 1938, 128, 1.031-1.033.
102. NEISSER E. et DOERING H. — Zur Kenntniss der hämolytischen Eigenschaften des menschlichen Sérum. *Berlin. Klin. Wchnschrft.*, 1901, 22, 593.
103. NEISSER E. et FRIEDEMANN U. — Über Amboceptoröidbildung in einem menschlichen Sérum. *Berlin. Klin. Wchnschrft.*, 1902, 39, 677-684.
104. NOGUCHI H. — The thermostabile anticomplementary constituents of the blood. *J. Exp. Med.*, 1906, 8, 726-749.
105. NORGAAARD O. — Investigations into strongly anticomplementary sera. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1950, 27, 811-828 et 865-881. — 1954, 34, 336-354.
106. OHLHAGEN Börje. — Studies on thermostabile anticomplementary human sera. *Thèse méd.*, Stockholm, 1945 ; publiée in *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1945, suppl. n° 162, 1, 138.
107. ORSOS E.-J. — Einfluss der Fehler bei der Blutennahme auf die Sérum-Reaktionen. *München. Med. Wchnschrft.*, 1936, 83, 1.745.
108. OOBORN T.-W.-B. — Complement or alexin. London, 1937.

109. PEDERSEN K. — *Nature*, 1931, 128, 150 et 193.
110. PFEIFFER E.-F. et BRUCH H.-E. — Über den Nachweis von Autoantikörpern gegen menschliches Nierengewebe bei Nieren- und Hochdruckkranken mit der Kollodium-Partikel-Reaktion. *Deut. Arch. Klin. Med.*, 1952, 199, 613-632.
111. PHILIPPI G. — On the nature of proteins. Leiden, 1936.
112. PIERRET et BRETON. — Variations du pouvoir alexique des sérums de lapin gardés à la glacière. *C.R. Soc. Biol.*, 1925, 93, 1.612-1.614.
113. PILLEMER L., BLUM L., PENSKY J. et LEPOW I.-H. — The requirement for magnesium ions the inactivation on the third component of human complement (C'3) by insoluble résidues of yeast cells (zymosan). *J. of Immunol.*, 1953, 71, 330.
114. PILLEMER L. et ECKER E. — Anticomplementary factor in fresh yeast. *J. Biol. Chem.*, 1941, 137, 139-142.
115. PILLEMER L. et ECKER E. — Effects of acids and alkalis on fourth component of complement and role of calcium. *J. of Immunol.*, 1941, 40, 101-106.
116. PILLEMER L., ECKER E., ONCLEY J.-L. et COHN E.-J. — *J. Exp. Med.*, 1941, 74, 297-308.
117. PILLEMER L., RATNOFF O.-D., BLUM L. et LEPOW I.-H. — The inactivation of complement and its components by plasmin. *J. Exp. Med.*, 1953, 97, 573-589.
118. PONTANO. — (Cité par P. Sertoli in *Inform. Med. Genova*, 1946, 46, vol. I, fasc II, p. 5).
119. POYARKOFF E. — Contributions à la théorie de l'action des lysines du sérum. *Annales Inst. Past.*, 1924, 38, 366-370.
120. QUICK A. — On relationship between complement and prothrombin. *J. of Immunol.*, 1935, 29, 87-97.
121. RANZI E. — Ueber Komplémentbrenkung durch Sérum und Organe. *Wien. Klin. Wehnschrft.*, 1906, 19, 1.552-1.555.
122. RENAUD M. — Pouvoir anticomplémentaire des sérums humains et réaction de Bordet-Wassermann. *C.R. Soc. Biol.*, 1924, 90, 280.
123. RICE C.-E. — Atypical behaviour of certain avian antisera in complement fixation tests. *Can. J. of comp. Med.*, 1947 (août), p. 236-245.
124. RICE C.-E. — « Non spécifique » complement-fixing activity of cloudy avian sera. Preliminary observations. *Can. J. of comp. Med.*, 1949 (août), p. 192-197.
125. RIDDLE O. — Metabolic changes in body of female pigeons at ovulation. *Proc. Amer. Philos. Soc.*, 1927, 66, 497-509.
126. RIDDLE O. et BURNS F.-H. — Studies on physiology of reproduction in birds ; blood fat and phosphorus in sexes and their variations in reproductive cycle. *Amer. J. Physiol.*, 1927, 81, 711-724.
127. RITZ H. et SACHS H. — Erfahrung über Serodiagnostic der Syphilis. *Deut. Med. Wehnschrft.*, 1912, 38, 2.009-2.012.

128. ROCHA LAGO F. — Recherches sur le complément : I. Action des rayons X et ultraviolets. *Mém. Inst. Oswaldo Cruz. Bras.*, 1953, 51, 731.
129. ROCHA LAGO F. et CARDOSO H.-T. — Recherches sur le complément : II. Analyse électrophorétique du complément inactivé par les radiations ultraviolettes. *Mém. Inst. Oswaldo Cruz. Bras.*, 1953, 51, 669.
130. RONDONI. — Elementi di Biochimica (IV^e édit), 1942.
131. RONDONI. — *Bull. Ist. Ser. Mil.*, janvier-février 1950, vol. n° 29.
132. SACHS H., KLOPSTOCK A. et WEILL A. — Les réagines syphilitiques ne sont-elles pas des haptènes ? *Deut. Med. Wchnschrft.*, 1925, n° 15 et 25.
133. SACHS H., KLOPSTOCK A. et WEILL A. — Die Entstehung der syphilitischen Blutveränderung. *Deut. Med. Wchnschrft.*, 1925, 51, 589.
134. SANDOR G. — Système globulinique du sérum et l'immunité. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1948, 30, 310 et 1949, 31, 623 et 706.
135. SANDOR G. — L'euglobuline I., entité physico-chimique et physio-pathologique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1951, 33, 1.495. — *C.R. Acad. des Scien.*, 1951, 232, 2.492.
136. SANDOR G. et CEDDAHA L. — Systèmes globuliniques du sérum et l'immunité ; fractionnement et quelques caractères physiques des euglobulines-anticorps du sérum de cheval. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1949, 31, 1.005-1.018.
137. SANDOR G. et CEDDAHA L. — Systèmes globuliniques du sérum et l'immunité ; diagramme de solubilité des protéides du sérum humain. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1949, 31, 1.525-1.539.
138. SANDOR G. et DE MENDE S. — Etude électrophorétique des euglobulines et quelques considérations concernant leur nature. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1950, 232, 2.492.
139. SANDOR G. et Mlle SKROBISZ C. — Euglobulines et agglutinines. *Annales Inst. Past.*, 1948, 75, 532.
140. SCHEIDER R. — Über die schützende Eigenschaft des menschlichen Serums gegen die antikomplementäre Wirkung des Héparins. *Ztschrft. Immunit. forschg.*, 1954, 111, 513.
141. SCHWENTKER F.-F. et COMPTOIER F.-C. — The production of kidney antibodies by injection of homologous kidney plus bacterial toxins. *J. Exp. Med.*, 1939, 70, 223.
142. SEIFTER et ECKER. — Complement and isohemoagglutinin in urinary proteins. *J. Clin. Invest.*, 1946, 25, 809.
143. SERTOLI P. — Meccanismo dell'azione anticomplementare di alcuni sieri normali. *Inform. Med. Genova*, 1946-47, vol. I, fasc. II, p. 259-267.
144. SIGNORINI L.-F. et KIRCHEIS F. — Sull'azione protettiva di alcuni aminoacidi verso la inattivazione del complemento. *Boll. Ist. Ser. Milan.*, 1954, 33, 295-302.
145. SIGNORINI L.-F. et KIRCHEIS F. — Influenza della temperatura sulla inattivazione del complemento. *Boll. Ist. Ser. Milan.*, 1954, 33, 292.

146. SOHIER R. et BÉNAZET F. — Essai sur un nouveau système de techniques sérologiques pour l'étude de l'infection syphilitique. *Rev. Lyon Méd.*, 1954, 3, n° 17, 755.
147. SOHIER R., BÉNAZET F., BROTTES H. et THIVOLLET J. — La réaction de fixation du complément en présence d'antigènes tréponémiques (Reiter). *Rev. Lyon Méd.*, 1954, 3, n° 17, 749.
148. STAVITSKY A.-B., STAVITSKY R. et ECKER. — Baisse de l'activité hémolytique du complément et du taux des granulocytes après réinjection d'un antigène de lapin. *J. of Immunol.*, 1949, 63, 389.
149. STRANO A. — Action des acides aminés sur le pouvoir complémentaire du sérum. *Med. Sper. Ital.*, 1949, 21, 269-272.
150. TAYEAU F. — Stabilité des cénapses cholestéro-protéiques en fonction de la conservation aseptique du sérum. *C.R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 423.
151. TAYEAU F. et ROLLAND R. — Nouvelles recherches sur le vieillissement du sérum sanguin. Modifications du système lipoprotidique en fonction de la conservation aseptique du sérum. *C.R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 394.
152. TODA T. et MITSUSE B. — Studien über die Komponenten des hämolytischen Komplements. *Ztschrift. Immunit. forsch.*, 1933, 78, 62-81.
153. TRENTI E. — Sieri autodéviants e reazione di Wassermann. *Boll. Accad. Med. (Roma)*, 1931, 57, 147-152.
154. TRINCHESE J. — Die Eigenhemmung der Sera, ein Symptom der Lues. *Deut. Med. Wchnschrft.*, 1913, 39, 1.636-1.638.
155. VARGUES R. — Etude de l'alexinémie au cours des maladies infectieuses humaines. *Thèse méd.*, Alger, 1947 (dactylographiée).
156. VARGUES R. — La fiche réticulo-endothéliale de Sandor appliquée à l'étude de 800 sérums pathologiques. *Annales Inst. Past.*, 1952, 83, 423.
157. VARGUES R. — Rôle de l'euglobuline I₁ de Sandor dans le mécanisme de la réaction de Mac Lagan. *C.R. Soc. Biol.*, 1953, 147, 110.
158. VARGUES R. — Influence des modifications artificielles du sérum et du plasma sur la précipitation des euglobulines. *Annales Biol. Clin.*, 1954, 12, 335.
159. VARGUES R. et Mlle LABROSSE S. — Etude physique, chimique et biologique de l'euglobuline I₁ de Sandor (euglobuline gamma lente). *Presse Méd.*, 1954, 84, 1.740.
160. VARGUES R. et Mlle LABROSSE S. — Recherches sur le pouvoir anticomplémentaire de l'euglobuline I₁ de Sandor. *Annales Inst. Past.*, 1955, 88, 205.
161. VARGUES R. et SCHEMBRI L. — L'euglobuline I₁ de Sandor, facteur de positivité de la réaction de Hanger. *C.R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 539.
162. VOHWINKEL K.-H. — Störungen der Wassermann-Reaktion und ihre Ursachen (Eigenhemmungen und Fehlergebnisse). *Derm. Wchnschrft.*, 1935, 101, 1.187-1.191.

163. VORLAENDER K.-O. — Recherche d'auto-anticorps fixant le complément dans les maladies rénales et hépatiques. *Z. ges. exp. Med. Deut.*, 1952, 118, 352.
164. WADSWORTH A., MALTANER E. et F. — The quantitative determination of the fixation of complement by immune serum and antigen. *J. of Immunol.*, 1931, 21, 313-339.
165. WARING G.-W. et WEINSTEIN L. — Effect of gamma globulin on-circulating human complement. *Science*, 1947, 105, 479.
166. WARNER D.-E. et EDMOND H.-D. — Blood fat in domestic fowls in relation to egg production. *J. Biol. Chem.*, 1917, 31, 281-294.
167. WILDE. — *Ztschrft. f. Hyg. u. Inf.*, 1901, 37, 476-496.
168. ZINSSER H. et JOHNSSON W. — On heat-sensitive anticomplementary bodies in human blood serum. *J. Exp. Med.*, 1911, 13, 31-42.
169. ZUNDEL W. et SCHAELE J. — Ueber Eigenhemmungen der Wassermannschen Réaktion, 1937, 104, 541-547.

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
Historique	15

PREMIERE PARTIE

LE COMPLÈMENT	21
<i>Chapitre I.</i> — Nature chimique du complément	23
I. — Le complément, complexe protéique	23
II. — Le complément et ses composants	24
<i>Chapitre II.</i> — Propriétés du complément	31
I. — Action des agents physiques	31
II. — Action des agents chimiques	35
III. — Action des agents biologiques	40

DEUXIEME PARTIE

LE POUVOIR ANTICOMPLÉMENTAIRE DES SÉRUMS HUMAINS	43
<i>Chapitre I.</i> — Pouvoir anticomplémentaire artificiel	47
I. — D'origine chimique	48
II. — D'origine biologique	50
III. — D'origine physique	52
<i>Chapitre II.</i> — Pouvoir anticomplémentaire naturel thermo- labile	53
I. — Etude sérologique et clinique	53
II. — Etude physico-chimique	55
III. — Hypoalexie et P.A.C. naturel	60

<i>Chapitre III. — Pouvoir anticomplémentaire thermostable des sérums frais</i>	63
I. — Etude sérologique	64
II. — Etude clinique	69
III. — Etude physico-chimique	74
<i>Chapitre IV. — Pouvoir anticomplémentaire des sérums vieillis</i>	82
Conclusions	91
Bibliographie	93

